रजिस्ट्री सं. डी.एल.-33004/92 REGD. No. D.L.-33004/92

# भारत का राजपत्र
# The Gazette of India

असाधारण
EXTRAORDINARY

भाग II—खण्ड 3—उप-खण्ड (i)
**PART II—Section 3—Sub-section (i)**

प्राधिकार से प्रकाशित
**PUBLISHED BY AUTHORITY**

सं. 429] नई दिल्ली, शुक्रवार, अक्तूबर 30, 1992/कार्तिक 8, 1914
**No. 429] NEW DELHI, FRIDAY, OCTOBER 30, 1992/KARTIKA 8, 1914**

इस भाग में भिन्न पृष्ठ संख्या दी जाती है जिससे कि यह अलग संकलन के रूप में रखा जा सके
**Separate Paging is given to this Part in order that it may be filed as a separate compilation**

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय

(स्वास्थ्य विभाग)

अधिसूचना

नई दिल्ली, 30 अक्तूबर, 1992

सा.का.नि. 836(अ) :—औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए कतिपय नियमों का निम्नलिखित प्रारूप, जिसे केन्द्रीय सरकार, औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और धारा 33 द्वारा प्रदत्त शक्तियों का प्रयोग करते हुए, औषधि तकनीकी सलाहकार बोर्ड से परामर्श करने के पश्चात् बनाना चाहती है, उक्त धाराओं की अपेक्षानुसार ऐसे सभी व्यक्तियों की जानकारी के लिए प्रकाशित किया जाता है, जिनके उससे प्रभावित होने की संभावना है और इसके द्वारा यह सूचना दी जाती है कि उक्त प्रारूप पर ऐसी तारीख से, जिसको ऐसे राजपत्र की प्रतियां, जिसमें यह अधिसूचना प्रकाशित की जाती है, जनता को उपलब्ध करा दी जाती है, तीस दिन की अवधि की समाप्ति के पश्चात् विचार किया जाएगा;

ऐसे आक्षेपों या सुझावों पर, जो इस प्रकार विनिर्दिष्ट अवधि की समाप्ति के पहले उक्त प्रारूप नियमों की बाबत किसी व्यक्ति से प्राप्त होंगे, केन्द्रीय सरकार विचार करेगी।

प्रारूप नियम

1. इन नियमों का संक्षिप्त नाम औषधि और प्रसाधन सामग्री (संशोधन) नियम, 1991 है।

2. औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 की अनुसूची च (1) भाग 1 में,—

(1) "(क) " जीवाणुजन्य वैक्सीनों के उत्पादन को लागू होने वाले उपबंध" शीर्षक के अधीन।

(क) पैरा 3 में, प्रविष्टि 6 के पश्चात्, निम्नलिखित प्रविष्टियां अंतःस्थापित की जाएंगी, अर्थात् :—

"7. बहुघटक क्लोस्ट्रिडियल वैक्सीन।

8. रक्त स्रावी पूति जीव रक्तता वैक्सीन फिटकरी से ससाधित।

(ख) "एन्थ्रेक्स स्पोर वैक्सीन (जीवित)" विनिबन्ध के अधीन

(i) पैरा 4 में मद (छ) के स्थान पर, निम्नलिखित को रखा जाएगा, अर्थात् :—

"(छ) जीवनक्षम गणना—जब वैक्सीन उपयुक्त माध्यमों पर प्लेटित की जाए तो प्रत्येक पशु मात्रा में करोड़ जीवनक्षम

और प्रत्येक भेड़ मात्रा में 50 लाख स्पोर दिखाई पड़ने चाहिए।"

(ii) पैरा 6 के स्थान पर, निम्नलिखित को रखा जाएगा, अर्थात्–

"(6) अवसान की तारीख—वैक्सीन की शक्ति के अवसान की तारीख विनिर्माण की तारीख से दो वर्ष से अधिक नहीं होगी, यदि 4° सें.ग्रे. में रखी जाए, और छः माह से अधिक नहीं होगी, यदि कमरे के तापमान पर रखी जाए";

(ग) अंत में निम्नलिखित विनिबन्ध और प्रविष्टियां अंतः स्थापित की जाएंगी, अर्थात् :—

"बहुघटक क्लॉस्ट्रिडियल वैक्सीन

1. पर्यायवाची—क्लॉस्ट्रिडियल का परफ्रिन्जेन्स टाइप ग और घ ग-1 सैप्टिकम और ग 1 इडोमेटियन्स का संयुक्त एनाकल्चर।

2. परिभाषा—यह चार उच्च एंटीजनी घटकों से मिलकर बनती है जिसमें ग–1 पर फ्रिन्जेन्स टाइप घ ग–1 टॉक्साइड अंतर्विष्ट है।

परफ्रिंजेन्स टाइप ग, ग–1 इंट्रोडोमेटियन्स और ग-1, सैप्टिकम जिन्हें द्विगुणात्मक शक्ति में तैयार किया जाता है और तब तक ऐसे अनुपात में मिलाया जाता है जो वैक्सीनीकृत भेड़ में वैक्सीन में समाविष्ट प्रत्येक एन्टीजन के विरुद्ध पर्याप्त एन्टिटॉक्सिन प्रतिक्रिया उभार सके।

3 विनिर्मित:—उपर्युक्त प्रभेद पृथक रूप से उपयुक्त तरल माध्यमों में ऐसी अवस्थाओं के अधीन बनाए जाते हैं जिससे अधिकतम टॉक्सिन उत्पादन सुनिश्चित हो जाए। इन संवर्धों की शुद्धता आविषालुता के लिए चूहों में जांच की जाती है। विरलेपित श्रेणी के फॉर्मेल्डिहाइड आई.पी. के घोल का 0.5 प्रतिशत अंतिम सांद्रण में मिला दिया जाता है और फॉर्मेलाइज्ड संवर्धन 37° सें.ग्रे. पर तब तक रखा जाता है जब तक कि उत्पाद विषक्रमित और निर्विष न हो जाए। 10 प्रतिशत रसायन और पी.एच. 6.0 तक समायोजित का अंतिम संकेन्द्रण प्राप्त करने के लिए आसवित जल में एल्युमिनियम क्लोराइड का 20 प्रतिशत घोल मिला कर फॉर्मेलाइज्ड प्रतिसंवर्ध (एनाकल्चर) तैयार किया जाता है। अवसादित आविषाभ (सेडीमेंट टॉक्साइड) का पुनर्निर्माण नार्मल सैलाइन में उसकी आधी मूल प्रबलता में किया जाता है।

4. मानक—

(क) विवरण—मृत जीवाणु और टॉक्साइड को निलंबित रूप में रखते हुए यह पूर्ण रूप से हिलाए जाने पर एक श्वेत तरल पदार्थ होता है।

(ख) पहचान—जब ग्रहणशील पशुओं में अंतःक्षिप्त किया जाए तो वह ग-1 परफ्रिन्जैन्स टाइप घ और ग के विरुद्ध एपसिलॉन और बीटा एंटीटॉक्सिन के उत्पादन को उद्दीप्त करता है और ग-1 सेप्टिकम और ग-1 इडोमेटियन्स के टॉक्सिन के विरुद्ध एन्टीटॉक्सिनों को भी उद्दीप्त करता है।

(ग) निर्जीवाणुता परीक्षण—"जीवाणुजन्य वैक्सीन" विषयक साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में उल्लिखित निर्जीवाणुता के परीक्षण के अनुरूप है।

(घ) निरापदता परीक्षण—उत्पाद के 10 मि.लि. एस.सी का टीका चार भेड़ों में से प्रत्येक को लगा दिया जाता है और सात दिनों तक इन पर जिसके दौरान ये पशु कोई स्थानीय या सर्वांग संबंधी प्रतिक्रिया प्रकट नहीं करेंगे, निगरानी की जाती है।

(ङ) शक्ति परीक्षण—आठ भेड़ों में से प्रत्येक को 21 दिन के अन्तराल पर एस.सी टीके की दो मात्रा दे दी जाती है और उक्त वैक्सीन में समाविष्ट प्रत्येक एन्टीजन के विरुद्ध एंटीटॉक्सिन अनुमापांक निर्धारित करने के प्रयोजन से सीरम संकलन करने के लिए दूसरे टीके के बाद दसवें दिन उनका खून लिया जाता है। संरोपणान्त सीरम में एप्सीलॉन और ग–1 पर फ्रिन्जेनस के बीटा एंटीटॉक्सिन का 2 आई.यू और ग-1 सैप्टीकम एंटीटॉक्सिन का 2.5 आई.यू. और ग-1 इडोमेटियन्स एंटी-टॉक्सिन का 4 आई.यू. से कम नहीं होगा।

5. लेबल लगाना और भंडारण—"जीवाणुजन्य वैक्सीन" संबंधी साधारण विनिबंध में लेबल लगाने और भंडारण करने के संबंध में उल्लिखित अपेक्षाओं के अनुरूप करेगा।

6. अवसान की तारीख—वैक्सीन की शक्ति की समाप्ति की तारीख उसके विनिर्माण की तारीख से छह मास से अधिक नहीं होगी।

रक्तस्रावी पूतिजीवरक्तता वैक्सीन फिटकरी संसाधित

1. पर्याय—पाश्चुरेला मल्टोसीडा (यर्सीनिया कल्टोसीडा) वैक्सीन—फिटकरी संसाधित।

2. परिभाषा—यह वैक्सीन पोटाश फिटकरी से संसाधित न्यूट्रिएंट ब्रोथ में पाश्चुरेला—मल्टोसीडा के उग्र विभेद का संवर्धित संवर्ध है।

3 निर्मिति—प्रथम चरण में पाश्चुरेला मल्टोसीडा टाइप 1 को उच्च शक्ति विभेद न्यूट्रिएंट ब्रोथ 37° सें.ग्रे. पर संवर्धित किया जाता है। शुद्ध संवृद्धि को समुचित सान्द्रता (0.5 प्रतिशत) वाला फार्मेलिन आई.पी. का घोल मिलाकर मार दिया जाता है। इसे 1 प्रतिशत का अंतिम सांद्रण तैयार करने के लिए इसे पोटेशियम फिटकरी आई.पी. से संसाधित किया जाता है।

4. मानक—

(क) विवरण—यह श्वेत मिलम्बन है जिसमें मृत जीवाणु और फिटकरी होते हैं।

(ख) पहचान—यह ग्रहणशील पशुओं को पी. मल्टोसीडा से संक्रमण के विरुद्ध संरक्षण प्रदान करता है।

(ग) निर्जीवाणुता परीक्षण—"जीवाणुजन्य वैक्सीन" संबंधी साधारण विनिबंध में उल्लिखित निर्जीवाणुता परीक्षण के अनुरूप है।

(घ) निरापदता परीक्षण—चार स्वस्थ शशकों को, जिनमें प्रत्येक का वजन 1 से 1.5 कि.ग्रा. हो, अवत्वक् रूप से इस उत्पाद के 5 मि.लि. में संरोपित किया जाता है। सात दिनों के अवलोकन की अवधि के दौरान थोड़ी स्थानीय सूजन को छोड़कर और कोई प्रतिक्रिया नहीं होगी। बारी-बारी से दो शशक और छह चूहे लिए जा सकते हैं। चूहे के लिए मात्रा 0.5 मि.लि. होगी।

5 लेबल लगाना और भण्डारण:—"जीवाणुजन्य वैक्सीन" विषयक साधारण विनिबंध में यथा उल्लिखित लेबल लगाने और भण्डारण की अपेक्षाओं का अनुपालन करेगा।

6. अवसान की तारीख—वैक्सीन की शक्ति के अवसान की तारीख उसके विनिर्माण की तारीख से छह मास से अधिक नहीं होगी।

(2) (ख) विषाणुजन्य वैक्सीन के उत्पादन को लागू होने वाले उपबंध शीर्षक के अधीन—

(क) पैरा 3 में, प्रविष्टि (xi) के पश्चात्, निम्नलिखित प्रविष्टि अंतःस्थापित की जाएगी, अर्थात्:—

"(xii) पाद और मुख रोग वैक्सीन (निष्क्रिकृत)",

(xiii) कैनाइन हैपाटाइटिस वैक्सीन (जीवित)";

(ख) पैरा 4 के स्थान पर, निम्नलिखित पैरा रखा जाएगा, अर्थात्:–

"4. अभिलेख—वैक्सीन तैयार करने में किए गए बीज विषाणु का बीज तैयार करने के लिए प्रयुक्त किए जाने से पूर्व, शुद्धता, निरापदता, निर्जीवाणुता और प्रतिजनन के लिए एक विशिष्ट विषाणु को लागू सामान्यत

स्वीकृत परीक्षण द्वारा, परीक्षण किया जाएगा। जब तक किसी विशिष्ट विषाणु के लिए अन्यथा विहित न किया जाए, यह स्टॉक बीज विषाणु से पांच संक्रमण से अधिक दूरस्थ नहीं होगा। स्टॉक बीज विषाणु को बीज लॉट पद्धति द्वारा विनिर्दिष्ट संक्रमण-स्तर पर रखा जाएगा और उसका परीक्षण जीवाणविक, कवकद्रव्य (माइकोप्लाज्मल) और असंबद्ध विषाणु संदूषण के लिए किया जाएगा। अनुज्ञप्तिधारी द्वारा रखे जाने के लिए अपेक्षित स्थायी अभिलेख में, ऐसे बीज विषाणु के मूल (उसके) गुण और लक्षण संबंधी अभिलेख भी सम्मिलित हैं, जिससे वैक्सीन तैयार की जाती है";

(ग) पैरा 7 में, उपपैरा (ii) के पश्चात, निम्नलिखित अंतःस्थापित किया जाएगा, अर्थात् :--

"(3) कुक्कुटा को, जिनसे वैक्सीन उत्पादन के लिए अंडे और सैल कल्चर प्राप्त किए जाते हैं, इस रीति से आवासित किया जाए कि वे बाह्य संक्रमण से मुक्त रहें और उनकी साधारण जीवाणुजन्य, कवकद्रव्य और विषाणु संक्रमण के लिए बार-बार अंतरालों पर जांच की जाएगी। परीक्षणों और उनके परिणामों के अभिलेख विनिर्माताओं द्वारा रखे जाएंगे।"

(घ) "कुक्कुट चेचक वैक्सीन भ्रूण विषाणु (जीवित)" विनिबंध के अधीन पैरा 3 में "बारह से तेरह दिन के भ्रूणों को झिल्ली (स्टाक बीज विषाणु) से अंतःक्षेपित किया जाता है", शब्दों के स्थान पर निम्नलिखित को रखा जाएगा, अर्थात्--"बारह से तेरह दिन के भ्रूणों को कुक्कुट चेचक अंगीकृत कुक्कुट भ्रूण की संक्रामित झिल्लियां (बीज विषाणु) के निलम्बन की समुचित तनुता से अंतःक्षेपित किया जाता है";

(ङ) "कुक्कुट चेचक वैक्सीन कबूतर-चेचक विषाणु (जीवित)" विनिबंध के अधीन पैरा 4 के उपपैरा (ग) में, द्वितीय पैरा के पश्चात् निम्नलिखित को अंतःस्थापित किया जाएगा, अर्थात् :--

"परीक्षण अधीन वैक्सीन की फील्ड मात्रा के दस गुने का 0.2 मि.लि. से तीन परख पक्षियों को अंतःनाल द्वारा अंतःक्षेपित किया जाए। यह समूह यह उपदर्शित करने का कार्य करता है कि उत्पाद संक्रामक लैरिंगोट्रैकियाइटिस के विषाणु से और इसी प्रकार के अन्य रोगों से मुक्त है कि नहीं",

(च) "रानीखेत-रोग वैक्सीन (जीवित)" विनिबंध के अधीन, पैरा 4क में खंड (ग) में, 'प्रतिश्याय" शब्द का लोप किया जाएगा और "कंट्रोल्स" शब्द से समाप्त होने वाले पैरा के पश्चात् निम्नलिखित पैरा को अंतःस्थापित किया जाएगा, अर्थात् :--

"तीन परख पक्षियों को परख की जाने वाली वैक्सीन को 0.1 मि.ली. मात्रा अंतःनासिका द्वारा अंतःक्षेपित की जाएगी। यह समूह यह उपदर्शित करता है कि उत्पाद प्रतिश्याय के विषाणु से और उसी प्रकार के रोगों से मुक्त है।"

(छ) "रानीखेत रोग वैक्सीन एक स्ट्रेन (जीवित)" विनिबंध (मोनो-ग्राफ) के अधीन पैरा 4 के उपपैरा (ग) में "0.1" अंकों के स्थान पर "1.0' अंक रखे जाएंगे,

(ज) निम्नलिखित विनिबंध (मोनोग्राफ) और प्रविष्टियां अंत में अंतःस्थापित की जाएंगी, अर्थात् :--

पाद और मुख रोग वैक्सीन (निष्क्रियकृत)

1. पर्याय:--निष्क्रियकृत ऊतक संबंधी एक या बहु-संयोजक पाद और मुख रोग वैक्सीन।

2. परिभाषा:--पाद और मुख रोग वैक्सीन एक तरल उत्पाद या विनिर्मित है जिनमें एक या अधिक किस्म के पाद-मुख रोग विषाणु होते हैं जिन्हें इस प्रकार निष्क्रिय कर दिया जाता है कि इसका प्रतिरक्षाजनी गुण बना हुआ रहता है। इसमें गुणवर्धक भी अंतर्विष्ट होता है। उस वैक्सीन को, प्रयोग किए गए विषाणुओं की किस्मों के आधार पर एक संयोजक, द्विसंयोजक त्रिसंयोजक या बहुसंयोजक भी कहा जाता है।

3. विनिर्मित--विषाणु को उपयुक्त कोशिका कल्चर में संचारित किया जाता है। कोशिका कल्चर को विषाणु के किसी समुचित संगरोग के साथ संक्रमित किया जाता है और विषाणु के गुणन के लिए उपयुक्त तापमान पर ऊष्मायन किया जाता है। विषाणु कार्य परिणामित होता है और कोशिकीय मलबे को निष्पन्दन के द्वारा हटाया जाता है समुचित एजेंट जैसे फॉर्मल्डीहाइड घोल या किसी एजीरिडीन मिश्रण द्वारा निष्क्रियण पूरा किया जाता है। इसका गुणवर्धक एल्युमिनियम हाइड्रोक्साइड और या सैपोनिन हो सकता है। निष्क्रियकृत वैक्सीन की दशा में, हाप्रतिजन का अवसादन द्वारा $+4^{\circ}$ सें पर गाढ़ा किया जाता है। बहुसंयोजक वैक्सीन तैयार करने के लिए एक संयोजक प्रतिजनों का अंतिम मिश्रण तैयार करने के लिए समुचित मात्राओं में मिश्रित किया जाता है जिससे कि अंतिम मिश्रण प्राप्त हो सके जो गुणित वैक्सीन होती है।

4. मानक :

(क) वर्णन :--भंडारित किए जाने पर एल्युमिनियम हाइड्रोक्साइड जेल वैक्सीन अधिप्लवी को स्वच्छ छोड़कर परिवर्ती डिग्री पर स्थिर हो जाता है। 1

(ख) पहचान :--यह पशुओं को, विषाणु को समजात टाइप/सब-टाइप के कारण पशुओं के पाद और मुख रोग से रक्षा करता है।

(ग) निर्जीवाणुता परीक्षण :--इसमें "विषाणु वैक्सीन के साधारण विनिबन्ध" के अधीन विहित किए गए अनुर्वरता परीक्षणों का अनुपालन किया जाएगा।

(घ) सुरक्षा परीक्षण:--यह परीक्षण 12 मास से अन्यून आयु के पूर्णतः ग्रहणशील पशुओं पर किया जाता है जिन्हें न तो टीके द्वारा और नहीं पूर्व संक्रमण द्वारा सुग्राहीकृत किया गया हो। तीन ग्रहणशील पशुओं का 2 मि.लि. के परिष्कृत उत्पाद से उनकी जिह्वा पर अनेक स्थानों पर अंतस्त्वचीय मार्ग से संरोपित किया जाता है और 4 दिनों तक उसका संप्रेक्षण किया जाता है। उन्हीं पशुओं को चौथे दिन अवत्वक् रूप से तीन पशु की मात्राओं के साथ संरोपित किया जाता है और 6 दिनों की और अवधि के लिए उनका संप्रेक्षण किया जाता है। पशुओं पर एफ.एम.डी. के कोई चिन्ह प्रकट नहीं होंगे और वे सामान्य रहेंगे।

(ङ) शक्ति परीक्षण:--वैक्सीन के प्रत्येक बैच का परीक्षण 15 मास से अन्यून आयु के ग्रहणशील पशुओं पर किया जाएगा। पशुओं पर शक्ति-परीक्षण निम्नलिखित किसी भी रीति से किया जा सकेगा :

(i) पी०डी. 50 पद्धति : वैक्सीन का परीक्षण समुचित रूप में गुणवर्धक या अगुणवर्धक तनुकारक में तैयार किए गए वैक्सीन के समुचित तनुकरण से टीका लगाए गए जानवरों का चैलेंज करके ग्रहणशील पशुओं में पी.डी. का अवधारण करके किया जाएगा। प्रति तनुकरण के लिए कम से कम पांच जानवरों का प्रयोग किया जाएगा और टीका न लगाए गए दो जानवरों को चैलेंज के नियंत्रण के रूप में सम्मिलित किया जाएगा। टीके के बाद के 21 वें दिन सभी जानवरों की उनकी जिह्वा पर विषाणु के समजात विभेद के 10,000 आई.डी. 50 द्वारा संरोपित करके मौखिक चैलेंज किया जाता है।

नियंत्रण पशुओं को इसी प्रकार चैलेंज किया जाएगा। पशुओं का विक्षतियों के उभार के लिए 10 दिन तक संप्रेक्षण किया जाता है। असंरक्षित पशुओं पर एफ.एम.डी. के कारण साधारणीकृत घाव दिखाई पड़ते हैं। नियंत्रणाधीन जानवरों पर साधारण रूप में विक्षतियां अवश्य दिखाई पड़नी चाहिए। प्रत्येक समूह में संरक्षित कई जानवरों में वैक्सीन की पी.डी. 50 अंतर्वस्तु की संगणना की जाती है। यदि परीक्षण में तीन या अधिक का संप्रेक्षित पी.डी. 50 मूल्य अभि-प्राप्त होता है तो वैक्सीन का परीक्षण पास होगा।

(ii) प्रतिशतता संरक्षण पद्धति जिसमें दस स्वस्थ ग्रहणशील पशुओं के समूह में से प्रत्येक को अवत्वक् रूप से टीकाकृत मात्रा से अंतःक्षेपित किया जाता है और 14-21 दिनों के बाद पशुओं की उनकी जिह्वा

पर तीन अलग-अलग स्थानों पर वैक्सीन के विनिर्माण में प्रयुक्त विषाणु के विभेद को 10,000 म.ई.डो. 50 के साथ प्रांतरकर्णीय इंजेक्शन के द्वारा चैलेंज किया जाता है। यदि उस समूह में दस में से कम से कम सात साधारणीकृत संक्रमण के विरुद्ध विकसित होने से बचे रहते हैं तो वैक्सीन पास किया जा सकेगा। यद्यपि सभी नियंत्रणों को भूख और पाद में संप्रेक्षणीय प्राथमिक और द्वितीयक विक्षतियों के विकास द्वारा प्रतिक्रिया करनी चाहिए।

अन्य कारणों से और यदि पशु-परीक्षण संभव नही होता है तो गिनी-पिगों में वैक्सीन की शक्ति, उनको चैलेंज करके जिनको पहले टीका लगाया जा चुका है, या तो स्यूकैम "सी" इन्डेक्स द्वारा या पी०डी. 50 पद्धति द्वारा अवधारित की जा सके परन्तु यह तब जब कि गिनीपिगों का चैलेंज परीक्षण और पशु चैलेंज परिणामों के बीच परस्पर संबंध स्थापित किया जा चुका हो।

पशुओ में निष्प्रभावन प्रतिरक्षी अनुमान सीरम का प्राक्कलन वैक्सीन की मूल्यांकन शक्ति का समर्थक परीक्षण के स्तर में माना जा सकेगा।

तथापि, जब कभी परीक्षण की अन्य स्वीकृत पद्धतियों द्वारा किया जाना शंकास्पद हो तो पशुओं में वैक्सीन का शक्ति परीक्षण बैचों में या प्रति पांच बैचों में कम से कम में बैच में किया जाएगा।

5. चिह्न लगाना : साधारण विनिबंध (मोनोग्राफ) में अधिकथित लेबल लगाने की अपेक्षाओं के अनुसार उस पर लेबल लगाया जाता है। इसके अतिरिक्त यह अपेक्षा है कि डिब्बे में उन विषाणु टाइपों का उल्लेख होगा जिनका प्रयोग इसकी विनिर्मिति में किया गया है।

6. भंडारकरण :

रोशनी से इसकी सुरक्षा की जानी चाहिए और भंडारण 4° सेंटीग्रेड से 8° सेंटीग्रेड पर किया जाना चाहिए। इन शर्तों के अधीन रखे जाने पर यह अनुमान किया जाता है कि वह अपनी शक्ति कम से कम बारह मास तक बनाए रख सकेगी। एल्यूमिनियम हाइड्रोक्साइड वैक्सीन को हिमिकरण से बचाना आवश्यक है। हिमेशालित उत्पाद उपयोग के लिए उपयुक्त नहीं होगा।

कैनाइन यकृतशोथ वैक्सीन (जीवित)

1. पर्याय--संक्रामक कैनाइन वैक्सीन (जीवित) कैनाइन यकृतशोथ कोशिका संवर्ध वैक्सीन।

2. परिभाषा

कैनाइन यकृतशोथ वैक्सीन (जीवित) हिम-शुष्कित ऊतक संवर्ध संबंधी तरल विनिर्मिति है जिसमें कैनाइन यकृतशोथ विषाणु अंगीकृत कोशिका संवर्ध अन्तर्निहित है।

3. *विनिर्मित : कैनाइन यकृतशोथ वैक्सीन विषाणु से, जिसमें कोशिका संवर्धद्रव हो, तैयार किया जायेगा।*

केवल ऐसे स्टाक सीड जीवाणु का, जिसे शुद्ध, सुरक्षित और प्रतिरक्षाजनी सिद्ध किया गया है, वैक्सीन की विनिर्मिति में उपयोग किया जायेगा।

प्रतिरक्षाजन्य परीक्षण--स्टाक सीड विषाणु के प्रत्येक लॉट का प्रतिरक्षाजनत्व के लिए निम्नलिखित रूप में परीक्षण किया जायेगा :--

8-14 सप्ताह आयु के कैनाइन यकृतशोथ ग्रहणशील 13 कुत्तों का प्रयोग परीक्षण में किया जाएगा (10 वैक्सीन द्वारा और 3 नियंत्रण से) इन पशुओं से रक्त के नमूने प्राप्त किये जाएंगे और कैनाइन-यकृतशोथ विषाणु के विरुद्ध प्रतिजैविक की उपस्थिति के लिए प्रत्येक के सीरम नमूनों का परीक्षण किया जाएगा। दस कुत्तों को विषाणु की पूर्व निर्धारित मात्रा से अवत्वक रूप से टीका लगाया जाएगा और शेष 3 कुत्तों को वाक्सीनीकरण रहित नियंत्रण के रूप में रखा जाएगा। मात्रा आकलन उपयुक्त कोशिका संवर्ध पद्धति में विषाणु अनुमापन के आधार पर किया जाएगा। टीका लगाने के 14 दिन बाद वैक्सीनकृत और नियंत्रण-युक्त कुत्तों में से प्रत्येक को उग्र संक्रामक कैनाइन यकृत शोथ विषाणु अन्तःनाड़ी रूप में दिया जाएगा और उनका 14 दिन तक सत्य अवलोकन किया जाएगा। तीन नियंत्रणों में से कम से कम दो की मृत्यु हो जाएगी और शेष जीवित में कैनाइन यकृत शोथ के क्लिनिकल लक्षण दिखाई देंगे। 10 वैक्सीनीकृत कुत्तों में से 9 कुत्ते जीवित रहेंगे और संप्रेक्षण अवधि के दौरान किसी संक्रामक कैनाइन यकृतशोथ के लक्षण प्रकट नहीं करेंगे।

स्टाक सीड विषाणु का पांच वर्षों में एक बार परीक्षण किया जाएगा और उसे विहित की गई मानक स्थितियों के अधीन सुरक्षित रखा जाएगा।

स्टाक सीड विषाणु को उपयुक्त ऊतक संवर्ध प्रणाली पर संरोपित किया जा सकेगा और 5 से 7 दिनों तक उसे ऊष्मायित किया जा सकेगा।

ऊतक संवर्ध द्रव को तब विषाण अन्तर्वस्तु के लिए कोशिका संवर्ध प्रणाली में कार्य परिणामित और तत्वानुमापित किया जाता है। समुचित समुकरण और एकत्रीकरण के पश्चात वस्तु को 20% सेंटीग्रेड पर भंडारित किया जाता है जब तक कि वह जमकर शुष्क न हो जाए। प्रत्येक वैक्सीन मात्रा में 10 टी सी आई डी 50 से अन्यून मात्रा अन्तर्विष्ट होगी

4. मानक :

(क) विवरण : शुष्क उत्पाद गुलाबी रंग की क्रीम जैसी वस्तु होगी जो जल में तुरन्त घुल जाने वाला होगा। पुनर्गठित वैक्सीन गुलाबी सा द्रव होता है।

(ख) पहचान : यह कुत्ते, सूअर और फेरेट के गुर्दे में एकाणुक स्तर में स्वाभाविक कोशिका विकृति प्रभाव उत्पन्न करता है। इसे विनिर्दिष्ट प्रतिसीरम द्वारा निष्क्रिय किया जा सकता है। कुत्तों में संरोपित करने पर [ विनिर्दिष्ट निष्प्रभावी प्रतिरक्षियों के विकास को समुचित सीरम संबंधी परीक्षण के द्वारा प्रदर्शित किया जा सकता है।

(ग) आर्द्रता की मात्रा :--तैयार उत्पादों में आर्द्रता की मात्रा 1.0 प्रतिशत से अधिक नहीं होगा।

(घ) निर्जीवाणुता परीक्षण : "विषाणु वैक्सीन" के साधारण विनिबंध (मोनोग्राफ) के अन्तर्गत वर्णित रूप में निर्जीवाणुता के परीक्षण का अनुपालन किया जाएगा।

(ङ) निरापदता परीक्षण :--मूषक सुरक्षा परीक्षण-लेबल पर दी गई सिफारिश के अनुसार प्रयोग के लिए तैयार किए गए वैक्सीन का परीक्षण किया जाएगा। आठ मूषकों का अन्तः मस्तिष्कीय ढंग से 0.03 मि.ली. से संरोपित किया जा सकेगा और 8 मूषकों को 0.5 मि.ली. से अन्तरपर्युदर्यी संरोपित किया जाएगा। दोनों समूहों का सात दिन के लिए संप्रेक्षण किया जाएगा। यदि संप्रेक्षण की अवधि के दौरान दोनों समूहों के मूषकों में से दो या अधिक मूषकों में प्रतिकूल प्रतिक्रिया, जिसे इस उत्पाद से कारित माना जा सकता है, घटित हो तो इस बैच को असन्तोषजनक माना जाएगा।

*कुत्ता निरापदता परीक्षण*:--8-14 सप्ताह की आयु के दो ग्रहणशील पिल्लों में से प्रत्येक को निर्जीवाणु तनुकारी से पुनर्निर्मित बैच में से 10 वैक्सीनीकृत मात्रा के समतुल्य वैक्सीन से अन्तःक्षिप्त किया जाएगा और लेबल पर दिए गए निर्देश की रीति से इसका प्रयोग किया जाएगा तथा 21 दिन तक संप्रेक्षण में रखा जाएगा। कोई पिल्ला संप्रेक्षण अवधि के दौरान कोई प्रतिकूल प्रतिक्रिया प्रदर्शित नहीं करेगा।

(च) शक्ति परीक्षण विषाणु तत्वानुमापन: तैयार उत्पाद के नमूनों को उपयुक्त कोशिका संवर्ध प्रणाली में विषाणु अनुमाप के लिये परीक्षित किया जायेगा। इस बैच में $10^{3.5}$ टी सी आई डी 50 से अन्यून मात्रा वाला विषाणु अनुमाप होगा।

कुत्ते में शक्ति परीक्षण:--8-14 सप्ताह की आयु के दो स्वस्थ ग्रहणशील कुत्तों को एक वैक्सीन मात्रा से अवत्वक् रूप से अंतःक्षिप्त किया जायेगा। वैक्सीन टीका दिए जाने के 14 दिन पश्चात् दोनों स्थानों में से सीरम संबंधी परीक्षण द्वारा विनिर्दिष्ट निष्प्रभावी प्रतिरक्षी प्रदर्शनीय होंगे।

5. लेबल लगाना: "विषाणु वैक्सीनों" के साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में अधिकथित रीति से लेबल लगाने की अपेक्षा अनुरूप होगा।

6. भंडारकरण: शुष्क उत्पादों को 20° सेंटी. या उससे कम तापमान पर भंडारित किया जायेगा। इस वैक्सीन के रैफ्रिजरेटर के प्रशीतक प्रकोष्ठ में लगभग 6 मास तक अपनी शक्ति कायम रखने की आशा की जाती है (तापमान लगभग 8° से.।)

बतख प्लेग वैक्सीन :

1. परिभाषा: बतख प्लेग वैक्सीन संक्रामित कुक्कुट भ्रूण से तैयार किया गया रूपान्तरित जीवित विषाणु का निलम्बन है।

2. विनिर्मिति: सालमोनेला उन्मुक्त झुण्डों से अधिप्राप्त मुर्गी के ताजे निषेची अंडे लेकर ऊष्मयित्र में ऊष्मायित किये जाते हैं। 9 दिन पुराने भ्रूण का निलंबित विषाणु के उपयुक्त तनुकरण (100 का 1) का 0.2 मि.लि. का अन्तःक्षेपण सी.ए.एम. पर किया जाएगा और संरोपण के पश्चात् 5 दिनों के लिए 37° सें. ग्रेड पर ऊष्मायित किया जायेगा। संरोपण के पश्चात् तीसरे, चौथे और पांचवें दिन मृत भ्रूण परिणामित होते हैं। भ्रूणों (जिनमें सिर और टांगे नहीं होती) साफ द्रव और झिल्लियों को एकत्र करके एक संमिश्रक में होमोजिनाइज किया जाता है, 0.5 मि.लि. की मात्रा के एम्पूल में रखा जाता है और उनको शुष्क प्रशीतन में रखा जाता है।

3. मानक :--

(क) विवरण : हल्के भूरे चकत्ते।

(ख) पहचान : यह उत्पाद बतख को बतख प्लेग के विरुद्ध सुरक्षित रखता है।

(ग) निरापदता परीक्षण : 8 से 12 सप्ताह की आयु की चार स्वस्थ बतखों को, जिनका वजन 600 ग्राम से कम न हो, 10 वैक्सीन तनुकरण के 1 मि.लि. से अवत्वक रूप से संरोपित किया जाता है और 14 दिनों तक उन्हें संप्रेक्षण में रखा जाता है। संप्रेक्षण की अवधि के दौरान, ये बतखें किसी प्रतिकूल प्रतिक्रिया का प्रदर्शन नहीं करेंगी।

(घ) निर्जीवाणुता परीक्षण : "विषाणु वैक्सीन" के संबंध में साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में वर्णित निर्जीवाणुता परीक्षण का अनुपालन किया जाएगा।

(ङ) शक्ति परीक्षण : 8 से 12 सप्ताह की आयु की छह ग्रहणशील बतखों में से प्रत्येक को, जिनका वजन 600 ग्रा. से कम न हो, वैक्सीन के 10 तनुकरण के 1 मि.लि. से अवत्वक् रूप से संरोपित किया जाता है। 14 दिन के पश्चात् इन बतखों में से प्रत्येक को और साथ ही 8-12 सप्ताह की आयु वाली 2 असुरक्षित नहीं बतखों का भी उग्र बतख प्लेग विषाणु (1000 डी माई डी 50) के 10 तनुकरण के 1 मि.लि. से अवत्वक रूप से चैलेंज किया जाता है। असुरक्षित बतखों में बतख प्लेग के लक्षण दिखाई पड़ेंगे और वे 10 दिन के भीतर मर जाएंगी, जबकि सुरक्षित बतखें संप्रेषण के 14 दिनों दौरान सामान्य रहेंगी।

4. लेबल लगाना : "विषाणु वैक्सीन" संबंधी साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में अधिकथित लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया गा।

5. भण्डारकरण : वैक्सीन के --15° से 20° सें.ग्रे. पर भण्डारित किए जाने पर वह एक वर्ष तक अपनी शक्ति बनाए रखेगी और यदि प्रशीतक के प्रकोष्ठ में अर्थात् 50° सें.ग्रे. पर रखा जाएगा जो लगभग तीन मास तक अपनी शक्ति बनाए रखेगी ;

पक्षी मस्तिष्कसुषुम्नाशोथ विषाणु वैक्सीन (जीवित)

1. पर्याय पक्षी मस्तिष्कसुषुम्नाशोथ वेक्सीन प्रशीतित-शुष्क।

2. परिभाषा : विषाणुधारित ऊतक और भ्रूणीकृत मुर्गी के अंडों से तरल निलंबन।

3. विनिर्मिति . स्टॉक सीड विषाणु का उपयोग, जिसे विशुद्ध, निरापद और प्रतिरक्षाजनी सिद्ध कर लिया गया हो, वैक्सीन तैयार करने में किया जाएगा।

(1) स्टॉक सीड विषाणु के प्रत्येक लॉट का परीक्षण उसकी रोगजनकता आंकने के लिए कुक्कुट भ्रूण-संरोपण परीक्षण द्वारा किया जाएगा।

(क) उत्पाद में वैक्सीन विषाणु को निष्प्रभावी करने के लिए सीड लॉट की एक मात्रा को निर्जीवाणु, उष्मा-निष्क्रियकृत विशिष्ट प्रतिसीरम की 9 मात्राओं में मिला दिया जाएगा।

(ख) निष्प्रभावीकरण के पश्चात् सीरम वैक्सीन मिक्सचर के 0.2 मि.लि. पोल की कम से कम 20 पूर्णतः ग्रहणशील कुक्कुट भ्रूणों में से प्रत्येक को संरोपित किया जाएगा (निवेश द्रव को 0.1 मि.लि 9-11 दिन की आयु वाले भ्रूणों में और 0.1 मि. लि एनान्टोइक थैली में संरोपित किया जाएगा)।

(ग) अंडे की सात दिनों के लिए मोम-बत्ती परीक्षण किया जाएगा। प्रथम 24 घंटे के अन्दर मृत्यु घटित होने वाले को निकाल दिया जाएगा किन्तु कम से कम 18 जीवनक्षम भ्रूण मान्य परीक्षण के लिए संरोपणोत्तर काल में 24 घंटे तक जीवित रहेंगे। सभी भ्रूणों और भ्रूणों से प्राप्त सी.ए.एम. का, जो पहले दिन के पश्चात् ही मर जाते हैं, परीक्षण किया जाएगा।

(घ) यदि ऐसी मृत्यु या अपसामान्यता, जिसे निवेश द्रव से कारित समझा जाए, घटित होती है, तो सीड-लॉट असंतोषप्रद है।

(ii) प्रतिरक्षाजनत्व परीक्षण : पक्षी मस्तिष्कसुषुम्नाशोथ के प्रति ग्रहणशील कुक्कुट शावकों का, जो एक ही आयु (8 सप्ताह) के होंगे, प्रयोग किया जाएगा। 20 कुक्कुटों को विहित मार्ग से, विषाणु की फील्ड मात्रा संरोपित की जाएगी। समान आयु के दस अतिरिक्त कुक्कुट-शावकों को और कुक्कुट समूह को वैक्सीन रहित नियंत्रण के रूप में माना जाएगा।

कम से कम 21 दिन वैक्सीन के पश्चात्, नियंत्रकों (कुक्कुट) और टीकाकृत (कुक्कुटों) को उग्र पक्षी-मस्तिष्कसुषुम्नाशोथ-विषाणु से अन्तः मस्तिष्कीय रूप में चैलेंज किया जाएगा और प्रत्येक को 21 दिनों तक सप्रेक्षण में रखा जाएगा। कम से कम 80 प्रतिशत नियंत्रकों में पक्षी-मस्तिष्क सुषुम्नाशोथ के लक्षण दृष्टिगोचर होंगे या वे मर जाएंगे। 20 टीकाकृत कुक्कुट-शावकों में से कम से कम 19 टीकाकृत कुक्कुट-शावकों में स्टॉक सीड विषाणु के संतोषप्रद होने के लिए सप्रेक्षण की अवधि के दौरान क्लिनिकल पक्षी मस्तिष्कसुषुम्ना शोथ से मुक्त रहेंगे।

4. मानक :

(क) विवरण : भूरी श्वेत पपड़ी, जो तनुकारी में तुरन्त ही घुल जाए।

(ख) पहचान : कम से कम पांच छह दिन की आयु के भ्रूणीकृत अंडों को (ऐसी मुर्गियों के जिनका पक्षी मस्तिष्कसुषुम्नाशोथ से संक्रामित होने का कोई पर्ववृत्त नहीं) प्रतनुकृत वैक्सीन के 0.1 मि.ली. से पीतक कोष में संरोपित किया जाएगा और ऊष्मायक में रखा जाएगा और तब अंडयन कक्ष (ब्रूडर) में स्थानान्तरित कर दिया जाएगा जहां उन्हें अंडे सेने दिया जाएगा। अण्डजोत्पन्न कुक्कुट शावकों को सात दिनों तक बैठने दिया जाएगा। अण्डजोत्पन्न कुक्कुट शावकों में से 50 प्रतिशत से अधिक कुक्कुट शावक इस अवधि के अन्त में विशिष्ट लक्षण (दुर्बल टांगें, टांग पक्षाघात, कंपन आदि) प्रकट करेंगे।

(ग) वाष्प की मात्रा : 1 प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) निर्जीवाणुता परीक्षण : "विषाणु वैक्सीन" के साधारण विनिबंध (मोनोग्राफ) के अधीन वर्णित निर्जीवाणुता संबंधी परीक्षण का अनुपालन करेगा।

(ङ) निरापदता परीक्षण कम से कम 25 पक्षी मस्तिष्कसुषुम्नाशोथ ग्रहणशील पक्षियों (6–10 सप्ताह की आयु के) को अनुशंसित मार्ग से 10 फील्ड मात्रा से टीकाकृत किया जाएगा और 21 दिनों तक प्रतिदिन संप्रेक्षणाधीन रखा जाएगा। यदि संप्रेक्षण की अवधि के दौरान वैक्सीन में आरोग्य प्रतिकूल प्रतिक्रियाएं घटित हों तो यह वैक्सीन बैच असन्तोषप्रद है।

(च) शक्ति परीक्षण :

(i) वैक्सीन को विषाणु की मात्रा के लिए अनुमापित किया जाएगा। कोई बैच निर्मुक्त किए जाने के योग्य हो उनके लिए उसे कम से कम 10 ई आई डी 50 प्रति मात्रा का विषाणु अनुमापन लेना होगा।

(ii) कम से कम 10 ग्रहणशील कुक्कुट-शावकों को निर्धारित मार्ग से वैक्सीन की फील्ड मात्रा द्वारा टीकाकृत किया जाएगा और उसी बैच और स्रोत के 10 कुक्कुट-शावकों को अटीकाकृत नियंत्रक के रूप में रखा जाएगा।

कम से कम 21 दिन वैक्सीन के पश्चात् दोनों समूहों को अन्तःमस्तिष्कीय रीति से उग्र पक्षी मस्तिष्कसुषुम्नाशोथ विषाणु से चैलेंज किया जाएगा और 21 दिनों तक संप्रेक्षणाधीन रखा जाएगा। 10 नियंत्रकों में से कम से कम 8 में पक्षी मस्तिष्कसुषुम्नाशोथ के पहचानने योग्य लक्षण या विक्षत विकसित होंगे। और 10 टीकाकृत कुक्कुटों में से कम से कम 8 सामान्य होंगे।

5. लेबल लगाना : "विषाणु वैक्सीन" संबंधी साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में अधिकथित रीति से लेबल लगाने की अपेक्षा का अनुपालन किया जाएगा।

मैरेक के रोग का वैक्सीन (जीवित)

1. पर्याय : टर्की वैक्सीन का परिसर्प विषाणु एच. वी. टी. वैक्सीन (जीवित)

2. परिभाषा : मैरेक रोग वैक्सीन कोशिकामुक्त द्रव, जिसमें जीवित विषाणु हैं, का निलंबन है।

3. विनिर्मिति : स्टॉक सीड विषाणु का प्रयोग, जिसे शुद्ध, निरापद और पक्षी जातियों में प्रतिरक्षाजनी साबित किया जा चुका हो, वैक्सीन उत्पाद के लिए सीड विषाणु तैयार करने के लिए किया जाएगा।

(i) निरापदता परीक्षण : स्टॉक सीड विषाणु, जैसा कि निम्नलिखित प्रक्रिया द्वारा अवधारित किया जाए, कुक्कुट-शावकों के लिए अरोगजनक होगा।

कम से कम 25 कुक्कुट-शावकों का प्रयोग जिनमें प्रत्येक की आयु एक दिन की होगी, दो समूहों में किया जाएगा। ये कुक्कुट-शावक एक ही स्रोत और बैच के होंगे मैरेक रोग के प्रति ग्रहणशील होंगे और उन्हें पृथक-पृथक समूहों में रखा जाएगा।

समूह 1—प्रत्येक कुक्कुट-शावक, जितना वैक्सीन की एक मात्रा (खुराक) में अंतर्विष्ट हो उसके 10 गुना जीवनक्षम विषाणु से अन्तःपेशीय मार्ग से अंशतः क्षिप्त किए जाएंगे।

समूह 2—नियंत्रकों के रूप में कार्य करेंगे। प्रत्येक समूह में कम से कम 20 कुक्कुट-शावक संरोपण के पश्चात् चार दिन तक जीवित रहेंगे। ऐसे सभी कुक्कुट-शावकों की, जिनकी मृत्यु हो जाती है, शव परीक्षा की जाएगी और मैरेक रोग के विक्षतों और मृत्यु के कारणों की जांच की जाएगी। परीक्षण का निर्णय निम्नलिखित के अनुसार किया जाएगा :—

120 दिन की आयु प्राप्त होने पर दोनों समूहों के शेष कुक्कुट-शावकों का वजन किया जाएगा, और उन्हें मार कर उनके शव की परीक्षा की जाएगी। इन दो समूहों में से प्रत्येक समूह के यदि कम से कम 15 कुक्कुट-शावक 120 दिन की अवधि तक जीवित नहीं रह जाएं या यदि समूह 1 के किसी एक भी कुक्कुट-शावक की शवपरीक्षा की जाने पर उसे मैरेक रोग की घोर विक्षति हो या यदि 120 दिन की अवधि की समाप्ति पर समूह 1 के कुक्कुट शावकों का औसत शरीर-भार महत्वपूर्ण रूप से (आंकड़ों में) समूह 2 के औसत से भिन्न हों, तो स्टॉक सीड विषाणु का लॉट असन्तोषप्रद है।

(ii) शुद्धता परीक्षा :—कुक्कुट-शावकों में किया जायेगा और टर्की-परिसर्प विषाणु की विशिष्ट विक्षतियों से भिन्न कोई विक्षति प्रकट नहीं होगी।

(iii) प्रतिरक्षाजनत्व परीक्षण : साठ दिन की आयु के ग्रहणशील कुक्कुट शावकों का प्रयोग किया जाता है। इनमें से तीस कुक्कुट-शावकों को ऐसी मात्रा में, जो अंतिम वैक्सीन की फील्ड मात्रा के बराबर हों, सीड विषाणु से संरोपित किया जाएगा और 14–21 दिन के पश्चात् उग्र मैरेक रोग विषाणु से अन्तरूदरीय मार्ग से अन्य 30 वैक्सीन रहित नियंत्रक कुक्कुट-शावकों के साथ-साथ चैलेंज किया जाएगा। संप्रेक्षण अवधि की समाप्ति पर जब कुक्कुट-शावक 20 सप्ताह की आयु के हो जाएं तब जीवित बचे कुक्कुट शावकों का मैरेक रोग के विरुद्ध प्रतिरक्षक की उपस्थिति का पता करने की दृष्टि से सीरम परीक्षण और मैरेक रोग की विक्षतियों का मरणोत्तर शव-परीक्षण किया जाएगा।

किसी भी मृत पक्षी का पूर्ण परीक्षण किया जाएगा और उसे मृत्यु के कारण को शवपरीक्षा/ऊतकविकृतिवैज्ञानिक परीक्षा द्वारा सुनिश्चित किया जाएगा। सभी जीवित बचने वाले पक्षियों को मार दिया जाता है और उनकी शव-परीक्षा की जाती है। संरक्षण इन्डक्स का अवधारण निम्नलिखित प्रक्रिया द्वारा किया जाता है :—

1. एम.डी. विक्षतियों की संख्या + प्रतिजीवियों की संख्या (प्रभावी संख्या)

एम.डी. विक्षतियों की संख्या × 100

2. पी.आई. नियंत्रकों में प्रतिशत एम.डी. टीकाकृत में प्रतिशत एम.डी. × 100 नियंत्रकों में प्रतिशत एम डी

मास्टर सीड विषाणु में कम से कम अस्सी प्रतिशत का पी. आई. होना चाहिए।

नियंत्रक समूह में से कुक्कुट-शावकों के 80 प्रतिशत निश्चय ही विशेष प्रकार से बीमार हो जाएंगे। यदि 80 प्रतिशत से अधिक टीकाकृत कुक्कुट-शावकों में कोई लक्षण या मैरेक रोग के लक्षण प्रकट नहीं होते हों, सीड विषाणु को पर्याप्त रूप से प्रभावशाली माना जाता है और वैक्सीन उत्पादन के लिए उसका प्रयोग किया जा सकता है।

सीड विषाणु को बत्तख भ्रूण तन्तुकोरक कोश कोशिका कल्चर, कुक्कुट भ्रूण तंतुकोरक या किसी अन्य समुचित कोशिका कल्चर में (विनिर्दिष्ट रोगजनक मुक्त एस.पी.एफ. समूह) में संवारित किया जाता है और जब उच्चतम संक्रमण स्तर प्राप्त हो जाए तो कोशिका गुणाणु स्तर को

निम्नलिखित संघटकों वाले जीव तनुकारकों में निलंबित कर दिया जाता है।

एम.पी.जी.ए. स्थायीकारक

0.218 एम. सुक्रोज

0.0038 एम. मोनोपोटैशियम फास्फेट

0.0072 एम. डाइपोटैशियम फास्फेट

एम. मोनोसोडियम ग्लूटामेट 0.0049 एम.

प्रतिशत गोवाइन एल्बूमिन (प्रभाजन बी)

0.25 प्रतिशत ई.डी.टी.ए. (मिश्र निस्पंदन द्वारा निर्जीवाणुकृत और 10° से. पर भंडारित) विषाणु को 3 मिनट के पराश्रवण द्वारा (प्रति 30 सेकेण्ड के पश्चात् रोकते हुए) 100 एम.ए. पर कोशिका से निर्मुक्त किया जाता है और 60° सें. पर अधिमानतः शीत शुष्कन में सुविधाजनक मात्रा में हिमशुष्कित किया जाता है। प्रति एम्पूल वायल की मात्रा को हिम शुष्कित उत्पाद का तत्स्थानी एकाणुक स्तरीय कोशिका में प्लेक कारक एककों (पी.एफ.यू.) के हिसाब से अनुमापित करने के पश्चात् प्राकलित किया जाएगा।

4. मानक:—

(क) वर्णन: कोशिका निर्मुक्त हिमशुष्कित एच.वी.टी. वैक्सीन का रंग समान रूप से भूरा दिखाई पड़ता है और विनिर्दिष्ट तनुकारी में आसानी से घुल जाने वाला होता है।

(ख) पहचान: समुचित कोशिका कल्चर पद्धति में संरोपित की जाने पर यह वैक्सीन टर्की को परिसर्प विषाणु की विशिष्ट किस्म को कोशिका-विकृति पैदा करेगी। टर्की के परिसर्प विषाणु का विशिष्ट प्रति-सीरम कोशिका विकृति प्रभाव को निष्क्रिय कर देगा।

(ग) आर्द्रता की मात्रा: आर्द्रता की मात्रा एक प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) निर्जीवाणुता परीक्षण: "निर्जीवाणु वैक्सीन" साधारण विनिबंध (मोनोग्राफ) में विहित किए गए परीक्षण का अनुपालन करेगी।

(ङ) निरापदता निरीक्षण: कम से कम 25 कुक्कुट-शावकों को जिनकी आयु एक दिन की हो, मांसपेशीय मार्ग से वैक्सीन की फील्ड मात्रा के 10 गुने से अंतःक्षिप्त किया जाएगा। ऐसे कुक्कुट-शावकों को 21 दिन तक प्रत्येक दिन संप्रेषित किया जायेगा। इस अवधि के दौरान मरने वाले कुक्कुट शावकों की परीक्षा की जाएगी। मृत्यु का कारण अवधारित किया जायगा और परिणाम को निम्नलिखित रूप में अभिलिखित किया जाएगा:

(1) यदि कम से कम 20 कुक्कुट शावक भी संप्रेक्षण अवधि तक जीवित नहीं रहते, तब यह परीक्षण अनिर्णायक होगा।

(2) यदि किसी रोग से विक्षत और मृत्यु के कारण सीधे वैक्सीन के फलस्वरूप हों तो वैक्सीन असंतोषप्रद है।

(च) शक्ति परीक्षण नमूने का अनुमापन कोशिका संवर्ध पद्धति में किया जाएगा। एक संतोषप्रद बैच में प्रति मात्रा निर्मुक्त किए जाने पर कम से कम 1500 प्लेक फार्मिंग यूनिट्स (पी.एफ.यू.) और अवसान कालावधि के अन्त तक कम से कम 1000 पी.एफ.यू. बना रहेगा।

5 लेबल लगाना: विषाणु वैक्सीन विषयक सामान्य विनिबंध (मोनोग्राफ) में विहित लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा।

6. भंडारकरण और अवसान की तारीख: हिमशुष्कित मुक्त एच.वी.टी. वैक्सीन को छह मास के लिए 4 सें. पर भंडारित किया जा सकता

गोट पॉक्स वैक्सीन (जीवित कोशिका संवर्ध)

1 पर्याय: गोट पॉक्स वैक्सीन (जीवित) तनुकृत गोट पॉक्स वैक्सीन

2 परिभाषा: गोट पॉक्स वैक्सीन हिम शुष्कित विनिर्मित है, जिसे अजा-शावक में गुर्दे में क्षीण गोट पॉक्स विषाणु पालकर वृषण कोशिका संवर्धन द्वारा पालकर तैयार किया जाता है।

3 विनिर्मिति: रोग से मुक्त शावक के गुर्दे/वृषण कोशिका संवर्ध का प्रयोग किया जाता है। सीड विषाणु के संक्रमित एकाणुकस्तर को 37° सें. पर उष्मायित किया जाता है। इस संवर्ध से हिमीकरण और हिम द्रवण का संलवण संक्रमण के पश्चात् 6-7 दिन में तीन चक्रों में लेते हैं जब 80 प्रतिशत से अधिक कोशिकाएं सी.पी.ई. दर्शित करती हैं। यह घोल 20 सें. पर भंडारित होने से पूर्व 10 मिनट तक 1000 आर.पी.एम. पर अपकेन्द्रण किया जाता है यह 5 प्रतिशत दुग्ध एल्बुमिन अपघटनी और 10 प्रतिशत सुक्रोस मिला देने के पश्चात् हिम शुष्कित किया जाता है।

4 मानक:

(क) वर्णन: हल्का पीला रंग।

(ख) पहचान: यह उत्पाद गोट पॉक्स से अजा को संरक्षण प्रदान करता है।

(ग) आर्द्रता की मात्रा: आर्द्रता की मात्रा 1.0 प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) निरापदता परीक्षण:

(1) प्रयोगशाला पशु: छह चूहे, 3 गिनी पिगों और 3 खरगोशों को क्रमशः 0.2 मिली. से अन्तःपर्युदर्यी और 0.5 मि.लि. और 1.0 मि.लि. से अवत्वक रूप से वैक्सीन को 10 फील्ड मात्राओं से संरोपित किया जाएगा। 10 दिन की संप्रेक्षण अवधि के दौरान 3 संरोपित पशु सामान्य रहेंगे।

(2) अजा: छह से आठ मास की आयु की ग्रहणशील दो अजाओं को उनके पश्चकक्षीय क्षेत्र में अवत्वक मार्ग से वैक्सीन की एक सौ फील्ड मात्रा द्वारा संरोपित किया जाएगा। संरोपित पशुओं में दो से तीन में सो से अधिक स्थानीय प्रतिक्रिया विकसित नहीं होंगी। इन पशुओं का संप्रेक्षण 10 दिनों तक किया जाएगा।

(ङ) निर्जीवाणुता परीक्षण: "विषाणु वैक्सीन" संबंधी साधारण विनिबंध (मोनोग्राफ) के अधीन वर्णित, निर्जीवाणुता परीक्षण का अनुपालन किया जाएगा।

(च) कोशिका संवर्ध में अनुमापन चार यादृच्छिक चयनित नमूनों को शावकों के गुर्दे के कोशिका संवर्धों में प्रत्येक तनुकरण के लिए 5 ट्यूबों को प्रयोग करते हुए संरोपित किया जाएगा। अनुमापन की पुनरावृत्ति तीन बार की जाएगी। 1000 टी.सी.आई.डी. 50 का प्रयोग फील्ड मात्रा के रूप में किया जाता है।

(छ) शक्ति परीक्षण: तीन ग्रहणशील अजाओं (जिनकी आयु 8—10 मास की हो) को फील्ड मात्रा के 1/10वां और तीन ग्रहणशील अजाओं (जिनकी आयु 8-10 मास की हो) (अवत्वक रूप में एक फील्ड मात्रा से संरोपित किया जाता है। संरोपित अजाओं के साथ तीन असंबंध नियंत्रण भी रखे जाते हैं। इन पशुओं को 14 दिनों तक संप्रेक्षण में रखा जाता है और उनके शरीर का तापमान प्रतिदिन अभिलिखित किया जाता है। टीकाकृत पशु कोई तापीय, स्थानीय या व्यापकीकृत प्रतिक्रिया अभिदर्शित नहीं करेंगे। 21 दिन संक्रमणोत्तर काल में टीकाकृत और नियंत्रण पशुओं को अन्तरत्वचीय मार्ग से उग्र गोट पॉक्स विषाणु के 10.000 आई.डी. 50 सें. चैलेंज किया जाता है। इन अजाओं का तापमान 14 दिन की अवधि तक अभिलिखित किया जाता है। टीकाकृत अजाओं में कोई स्थानीय

या व्यापकीकृत प्रतिक्रिया विकसित नहीं होगी जब तक नियंत्रण गोटों में उच्च ज्वर, स्थानीयकृत प्रतिक्रिया या कुछ मामलों में व्यापकीकृत प्रतिक्रिया भी विकसित होगी।

5. लेबल लगाना : "विषाणु वैक्सीन" के सामान्य विनिबंध (मोनोग्राफ) में विहित लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा।

6. भंडारकरण और प्रयामन की तारीख : ऐसी आशा की जाती है कि यदि वैक्सीन को 15° सें से 20° सें. पर भंडारकृत किया जाता है तो 12 मास तक अपनी शक्ति कायम रख सकती है और 2° से. 4° सें. पर तीन मास तक अपनी शक्ति बनाए रख सकती है।

शीप पोक्स वैक्सीन (निष्क्रियकृत)

1. पर्याय : फार्मल जेल शीप पॉक्स (वैक्सीन)

2. परिभाषा : शीप पॉक्स वैक्सीन ऐसी ऊतक वैक्सीन है जो फार्मलीन द्वारा निष्क्रियकृत जेल द्वारा संसाधित होती है।

3 विनिर्मिति : 8—12 मास की आयु वाली स्वस्थ ग्रहणशील भेड़ों को रूसी उग्र शीप पॉक्स विषाणु के 1.100 तनुकरण के 500 मि लि. से अवत्वक रूप से संरोपित किया जाता है। सात से आठ संरोपणोत्तर दिन के उदर का चर्म शोथ सहित ले लिया जाता है। संक्रमित ऊतकों के उभय प्रतिरोधी फास्फेट (पी एच. 7.4—7.8) में 10 प्रतिशत सान्द्रता में समांगीकृत किया जाता है जिसे विषाणु के निचोड़ने के पश्चात निर्जीवाणुकृत जेल और बफर (उभयप्रतिरोधी) में निम्नलिखित अनुपात में मिला दिया जाता है :—

| | |
|---|---|
| 6 प्रतिशत ऐल्युमीनियम हाइड्राक्साइड जेल | 50 प्रतिशत |
| फास्फेट बफर (पी एच.) (7.6) | 35 प्रतिशत |
| 10 प्रतिशत घोल | 15 प्रतिशत |

तत्पश्चात् इसे फार्मेलाइज कर दिया जाता है और 20°—25° सें 10° सें पर विभिन्न अवधियों तक रखा जाता है।

4. मानक

(क) वर्णन : यह भूरा श्वेत घोल है। भंडारकरण की अवधि के दौरान जेल पेंदी में बैठ जाता है। घोल को ऊपरी परत स्वच्छ हो जाती है।

(ख) पहचान : यह उत्पाद भेड़ को शीप पॉक्स से संरक्षण प्रदान करता है।

(ग) निरापदता परीक्षण यह परीक्षण दो श्वेत चूहों को 0.2 मि.लि. से, एक गिनी पिग को 1.0 मि.लि. से और एक खरगोश को 3.0 मि.लि. वैक्सीन से संरोपित करके किया जाता है। इन पशुओं को 10 दिन के लिए रोग लक्षणों की दृष्टि से बिल्कुल स्वस्थ रहना चाहिए।

(घ) निर्जीवाणुता परीक्षण : यह प्रायिक जीवाणुविक तर्कसंगत माध्यम पर वैक्सीन का बीजारोपण करके किया जाता है। प्लेटों और ट्यूबों को 10 दिन के लिए 37° से. पर ऊष्मायित किया जाता है। यदि रोगजनक जीवाणु पाये जाते हैं, तो वैक्सीन को अस्वीकृत कर दिया जाता है, जबकि अरोगजनक जीवाणु को वैक्सीन सहित क्षेत्रीय उपयोग के लिए स्वीकार कर लिया जाता है।

(ङ) शक्ति परीक्षण : यह परीक्षण 4 अप्रतिरक्षी ग्रहणशील भेड़ों अधिमानतः 1—2 वर्ष के विदेशी नस्ल को इस वैक्सीन के 3 मि. लि. से अवत्वक् रूप में उसकी जांघ में संरोपित कर दिया जाता है।

संरोपण के पश्चात् टीकाकृत भेड़ों को तीन नियंत्रणों के जिन्हें प्रत्येक को 0.1 मि. लि. उग्र विषाणुओं के साथ जिसमें 200 संक्रामक मात्रा अंतर्विष्ट होती है, 15 दिन तक उन की पूंछ के नीचे अन्तरचर्मीय रूप से चैलेंज कर दिया जाता है। भेड़ों का 10 दिनों तक सप्रेक्षण किया जाता है और उनकी त्वचा प्रतिक्रिया को अभिलिखित किया जाता है। वैक्सीन को शक्तिमान समझा जाता है, यदि सभी टीकाकृत भेड़ें ऊष्मीय या स्थानीय त्वचा प्रतिक्रिया प्रदर्शित नहीं करती हैं। वैक्सीन तब भी शक्तिमान समझा जाता है। यदि 3 टीकाकृत पशुओं में कोई अभिक्रिया विकसित नहीं होती और एक भेड़ विफल त्वचा प्रतिक्रिया दर्शित करती है जबकि तीन नियंत्रकों में से कम से कम 2 में संरोपण के स्थल पर विशेष प्रकार की शीप पाक्स प्रतिक्रिया विकसित हो जाती है।

5. लेबल लगाना "विषाणु वैक्सीन" विषयक साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में विहित लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा।

6. भंडारकरण : वैक्सीन का भंडारकरण 4 सें. से 5 सें. ताप पर किया जाएगा। यह उक्त ताप पर 12 मास तक ठीक बना रहता है।

शीप पाक्स वैक्सीन (जीवित कोशिका संवर्धन)

1. पर्याय : शीप पॉक्स वैक्सीन (जीवित) क्षीण शीप पॉक्स वैक्सीन।

2. परिभाषा : शीप पॉक्स वैक्सीन हिमशुष्कित विनिर्मित है जिसे मेमने के गुर्दे /वृषण कोशिका संवर्ध में तनुकृत शीप पाक्स विषाणु उगा कर तैयार किया जाता है।

3. विनिर्मिति : रोग से मुक्त मेमनों के प्रारंभिक गुर्दे/वृषण कोशिका संवर्ध का प्रयोग किया जाता है। बीज विषाणु से संक्रमित एकाणुकपरत को 37° सें. पर ऊष्मायित किया जाता है। इन संवर्धों का संलवन (हार्वेस्टिंग संक्रमण के पश्चात् 6—7 दिन में हिमीकरण और हिम द्रवण के तीन चक्रों द्वारा किया जाता है जब 80 प्रतिशत से अधिक कोशिकाएं सी. पी. ई. दर्शित करती हैं। 20 सें. पर भंडारित होने से पूर्व इस घोल में से कोशिकीय मलबा हटाने के लिए इसका 10 मिनट तक 1000 आर. पी. एम. पर उपकेन्द्रण किया जाता है। यह घोल 5 प्रतिशत दुग्ध एल्बुमिन जलपघटनी और 10 प्रतिशत सुक्रोस मिला देने के पश्चात् हिम शुष्कित किया जाता है।

4 मानक :—

(क) वर्णन : हल्का पीला रंग।

(ख) पहचान : यह उत्पाद भेड़ को शीप पॉक्स से संरक्षण प्रदान करता है।

(ग) आर्द्रता की मात्रा : आर्द्रता की मात्रा 1.0 प्रतिशत से अधिक नहीं होनी चाहिए।

(घ) निरापदता परीक्षण :

(i) छह चूहों, 3 गिनी पिगों और 3 खरगोशों को क्रमशः 0.2 मि. लि. से अन्तःपर्युदर्या और 0.5 मि. लि. 1.0 मि. लि. से अवत्वक रूप से वैक्सीन से अंतर्विष्ट 10 मात्रा से संरोपित किया जाता है। 10 दिन की संप्रेक्षण अवधि के दौरान 3 संरोपित पशु सामान्य रहेंगे।

(ii) 2 ग्रहणशील भेड़ों में से प्रत्येक को पश्चकक्षीय क्षेत्र में वैक्सीन की एक सौ फील्ड मात्रा को अवत्वक् रूप से संरोपित किया जाता है। संरोपित भेड़ों में 2 से 3 सें. मी. की स्थानीय अभिक्रिया से अधिक कुछ भी विकसित नहीं होगा।

(ङ) निर्जीवाणुता परीक्षण : विषाणु वैक्सीन संबंधी साधारण विनिबंध (मोनोग्राफ) के अधीन वर्णित निर्जीवाणुता परीक्षण का अनुपालन किया जाएगा।

(च) कोशिका संवर्ध में अनुमापन : अनुरक्षण माध्यम में चार यादृच्छिक चयनित नमूनों को पुनर्गठित करके प्रत्येक तनुकरण के लिए पांच नलिकाओं का प्रयोग करते हुए, मेमने के गुर्दे से संरोपित किया जाता है। अनुमापन तीन बार किया जाएगा। टी.सी. आई. डी. 55 की संगणना रीड और —

म्युल्लन पद्धति से की जाएगी। एक हजार टी सी आई डी 50 को एक फील्ड डोज के रूप में संगणित किया जाता है।

(छ) शक्ति परीक्षण :—8—10 मास की आयु की तीन ग्रहणशील भेड़ों को फील्ड मात्रा के 1/10वें अंश से और 3 ग्रहणशील भेड़ों को एक फील्ड मात्रा से अवत्वक रूप से संरोपित किया जाता है। संरोपित भेड़ों के साथ तीन अंतःसबद्ध नियंत्रक भेड़ें भी रखी जाती हैं। इन पशुओं को 14 दिनों की अवधि के लिए संप्रेक्षण में रखा जाता है और उनका तापमान प्रतिदिन अभिलिखित किया जाता है। टीकाकृत पशु कोई तापीय, स्थानीय या व्यापकीकृत अभिक्रिया दर्शित नहीं करेंगे। 21 दिन संक्रमणोत्तर काल में टीकाकृत और नियंत्रण पशुओं को अन्तस्त्वचीय मार्ग से उग्र शीप पॉक्स विषाणु के 10,000 आई डी-50 से चैलेंज किया जाता है। इन भेड़ों का तापमान 14 दिन की अवधि तक अभिलिखित किया जाता है। टीकाकृत भेड़ों में कोई स्थानीय या व्यापकीकृत अभिक्रिया विकसित नहीं होगी जबकि नियंत्रण भेड़ में उच्च ज्वर स्थानीयकृत अभिक्रिया या कुछ मामलों में व्यापकीकृत अभिक्रिया भी विकसित हो सकती है।

5. लेबल लगाना : "विषाणु वैक्सीन" के साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में विहित लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा।

6. भंडारकरण और अवसान की तारीख : ऐसी आशा की जाती है कि यदि वैक्सीन को 15° सें. से 20° से. पर भंडारित किया जाता है तो 12 मास तक अपनी शक्ति कायम रख सकती है और 2° सें. से 4° से ग्रेड पर तीन मास तक अपनी शक्ति बनाए रख सकती है।

ऊतक संवर्ध पशुमहामारी वैक्सीन

1. पर्याय कोशिका संवर्ध-पशुमहामारी वैक्सीन।

2. परिभाषा ऊतक संवर्ध पशुमहामारी वैक्सीन जीवित उपान्तरित पशुमहामारी विषाणु की हिमशुष्कित विनिर्मिति है जिसे ऊतक संवर्ध में अनुकूलित और संचारित किया जाता है।

3. विनिर्मिति गुर्दा कोशिकाओं के (गोजातीय अथवा अन्य कोई समुचित पशु) प्राथमिक या द्वितीय एकाणुक परत संवर्धन का जो स्वस्थ और किसी विकृतिजन्य अभिकर्ताओं से मुक्त पशु के गुर्दे से लिए गए हों, प्रयोग किया जाएगा। जब द्वितीय संवर्धन का प्रयोग किया जाता है तो उनमें मूल आकृति और केन्द्रक प्रकार बना रहेगा। पूर्वी अफ्रीका पशु चिकित्सा अनुसंधान संगठन द्वारा विकसित पशुमहामारी विषाणु का काबेट "ओ" अभिरंजक (99वें से 100वें पैसेज के बीच के पैसेज स्तरों का क्लोराइट अभिरंजक) प्रयोग किया जाएगा। एक बछड़े के गुर्दे से या क्रमिक रूप से संवर्धित गोजातीय गुर्दा कोशिकाओं (जो प्राथमिक से 10 पैसेज अधिक दूर नहीं होगा) निर्मित कोशिका एकाणुकपरत संवर्धों से संलयनकृत विषाणु को जो इसी बीज से गरावित और एक साथ ही संलयनकृत होगा, उपयुक्त परिमाणों में स्थायीकारियों से हिमशुष्कित किया जाएगा।

4. मानक विषाणु वैक्सीन के साधारण मानकों की अपेक्षाओं को पूरा करेगा —

(क) वर्णन : शुष्क हल्के पीले रंग वाली पपड़ियां जो प्रशीतित सैलाइन या उभय प्रतिरोधी सैलाइन में तुरन्त घुल जाएं।

(ख) पहचान (i) यह उग्र या बकरे की पशुमहामारी विषाणु के परवर्ती आक्रमण से पशुओं की सुरक्षा करता है।

(ii) यह ऊतक संवर्ध उन पद्धतियों के अनुमापन योग्य है जो इस विषाणु की वृद्धि को संवलित करने का सक्षम है। इस परीक्षण को कम से कम तीन पृथक पृथक अवसरों पर विभिन्न पशुओं से व्युत्पन्न कोशिका संवर्धों का प्रयोग करते हुए किया जाएगा।

(iii) विशिष्टता परीक्षण समुचित निष्प्रभावीकरण संरक्षण प्रयोग करके किया जाएगा।

(ग) निर्जीवाणुता परीक्षण प्रत्येक बैच का परीक्षण जीवाणुविक और कवकीय निर्जीवाणुता के लिए किया जाएगा जैसा कि विषाणु वैक्सीन के लिए साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में दिया गया है।

(घ) अहानिकर परीक्षण : यह परीक्षण प्रत्येक बैच पर कम से कम दो गिनी पिगों में और छह चूहों में किया जाएगा। कम से कम दो सप्ताह तक इन पशुओं को, किसी प्रतिक्रिया के लिए संप्रेक्षणाधीन रखा जाएगा।

(ङ) निरापदता और प्रभावोत्पादकता परीक्षण : सुरक्षा और और प्रभावोत्पादकता का परीक्षण 4 से अन्यून पशुओं को यादृच्छिक रूप से ली गई सम्मिलित पुनर्गठित अन्तर्वस्तुओं का प्रयोग करके किया जाएगा। यह वैक्सीन कम से कम दो ऐसे ग्रहणशील पशुओं में से प्रत्येक को जो विनिर्दिष्ट प्रतिरक्षी से मुक्त हों अवत्वक् रूप से अंतःक्षिप्त जिसमें 100 फील्ड मात्रा से न्यूनमात्रा अन्तर्विष्ट नहीं होगी और दो और पशुओं के ऐसे एक फील्ड मात्रा (जो 1000 टी.सी. आई. डी 50 के आधार पर एक फील्ड मात्रा के रूप में प्रकल्पित हो) का 1/10वां भाग अंतःक्षिप्त किया जाएगा।

इन पशुओं का कम से कम दो टीका न लिए गए पशुओं के साथ रखा जाएगा और तीन सप्ताह की अवधि के लिए संप्रेक्षणाधीन रखा जाएगा। वैक्सीन सुरक्षा परीक्षण पूरा करके किया जाएगा यदि इन पशुओं में अप्राथमिक रोग-लक्षणों का प्रतिक्रिया प्रदर्शित नहीं होती है।

तीन सप्ताह के अन्त में सभी चारों पशुओं को और दो सहवासी पशुओं के साथ उग्र पशु महामारी विषाणु के 10 ए.सी आई.डी 50 के अन्यून मात्रा में चैलेंज किया जाएगा। यह वैक्सिन शक्ति प्रभावोत्पादकता परीक्षण पूरा करेगा यदि सहवासी पशुओं में पशु-महामारी विकसित हो जाती है तथा सभी वैक्सीन किए गए पशु सामान्य रह जाते है।

5 लेबल लगाना—"विषाणु वैक्सीन" के साधारण विनिबंध (मोनोग्राफ) का अनुपालन किया जाएगा। एक लॉट में प्रत्येक एम्पूल में कम से कम 50 प्रतिशत एम्पूलों पर निम्नलिखित मुद्रित होगा :—

(i) टी.सी.आर पी. वैक्सीन

(ii) बैच सं. वर्ष सहित

(iii) प्रयोग के साधारण अनुदेश।

6 भंडारण—यदि वैक्सीन 20° से. और 4° से. पर भंडारित की जाए तो क्रमशः 2 वर्ष और 6 मास के लिए अपना अनुमापन बनाए रखेगी।

कैनाइन डिस्टेम्पर वैक्सीन:

1. नाम : कैनाइन डिस्टेम्पर वैक्सीन (जीवित) हिमशुष्कित।

2. परिभाषा.—यह एक हिमशुष्कित विनिर्मिति है जो या तो ऐसे कुक्कुट भ्रूण जिसमें अंडा हो और जो कैनाइन डिस्टेम्पर विषाणु में अनुकूलित हो, ऊतकों से, या जिसमें उपान्तरित विषाणु को संवर्धित किया गया है, विनिर्मित किया जाता है।

3. विनिर्मिति.—कैनाइन डिस्टेम्पर वैक्सीन का विनिर्माण ऐसे विषाणु से किया जाता है जिसमें कोशिका संवर्धन, तरल या संक्रमित जरायु-अपरापोषिका झिल्ली है। वैक्सीन को विनिर्मित के लिए केवल ऐसे स्टॉक बीज (सीड) विषाणु का प्रयोग किया जाएगा। जो शुद्ध, सुरक्षित और प्रतिरक्षाजनी साबित हो चुका हो। कुक्कुट भ्रूण में संचारित स्टॉक बीज (सीड) विषाणु की रोगजनकता का परीक्षण भ्रूण परीक्षण द्वारा किया जाएगा। विषाणु को निष्प्रभावी करने के लिए विषाणु की एक मात्रा को विनिर्दिष्ट निर्जीवाणु ऊष्मानिष्क्रिय सीरम की 9 मात्राओं के साथ मिला दिया जाएगा। मिश्रण को 9 से 11 दिन की आयु वाले बीस कुक्कुट भ्रूण के (सी.ए.एम. पर 0.1 मि.लि. और एलेन्टोइक सेक में 0.1 मि.लि. के साथ) संरोपित कर दिया जाएगा। भ्रूणीकृत अंडों को 7 दिनों तक प्रतिदिन कैंडिल किया जाएगा। 24 घण्टों के दौरान ऐसे भ्रूणों को जिनकी मृत्यु होती है हटा दिया जाएगा। ऐसे भ्रूण के के सी.ए.एम.एस. परीक्षण किए जाएंगे। जिनकी 24 घण्टे के पश्चात् मृत्यु हो जाती है। जब आवश्यक हो तो मृत्यु का कारण अवधारित करने के लिए भ्रूणों का उपसंवर्धन किया जाएगा। संरोपण के 7वें दिन ऐसे परीक्षणों को परिणामित करना होगा।

उत्तरजीवी भ्रूण और उनके सी.ए.एम.एस. का परीक्षण किया जाता है। यदि असामान्य मृत्यु संरोपण के कारण हुई हो तो बीज (सीड) विषाणु असन्तोषप्रद है।

3. प्रतिरक्षाजनत्व परीक्षण.—8-14 सप्ताह की आयु के 13 ग्रहणशील श्वानों (दस वैक्सीन किए गए और 3 नियंत्रण) का प्रयोग इस परीक्षण के लिए किया जाएगा। इन पशुओं में से रक्त के नमूने लिए जाते हैं और कैनाइन डिस्टेम्पर के विरुद्ध प्रतिरक्षियों के लिए पृथक-पृथक नमूनों का परीक्षण किया जाता है। दस श्वानों को विषाणु की पूर्व-निर्धारित मात्रा से अन्तःक्षिप्त किया जाएगा और शेष 3 श्वानों का प्रयोग वैक्सीन न किए गए नियंत्रकों के रूप में किया जाएगा। इसकी मात्रा विषाणु अनुमापन पर आधारित होगी। कम से कम 21 दिन संक्रमणोत्तर काल में वैक्सीन किए गए और नियंत्रक उग्र कैनाइन डिस्टेम्पर विषाणु की उसी मात्रा को अन्तः पेशीय रूप से प्रवेश करा दिया जाएगा और 21 दिनों तक इन पशुओं का प्रतिदिन संप्रेक्षण किया जाएगा। तीन नियंत्रकों में से कम से कम दो की मृत्यु हो जानी चाहिए और शेष उत्तरजीवी में कैनाइन डिस्टेम्पर के विशिष्ट लक्षण प्रदर्शित होने चाहिए। 10 वैक्सीन किए गए पशुओं में से कम से कम 9 को जीवित रहना चाहिए और संप्रेक्षण की अवधि के दौरान कैनाइन डिस्टेम्पर के कोई रोग लक्षण प्रदर्शित नहीं होने चाहिए। स्टॉक सीड (बीज) विषाणु का यदि भंडारण को समुचित परिस्थितियों के अधीन इसे रखा गया हो तो प्रतिरक्षाजनत्व के लिए, कम से कम पांच वर्ष में एक बार परीक्षण किया जाना चाहिए। स्वास्थ्य समूह से आठ दिन की आयु वाले कुक्कुट भ्रूणों की उनकी जरायु-अपरापोषिका झिल्ली पर जीवाणविक रूप से निर्जीवाणु विषाणु, अनुकूलित अण्डे के विलेय के निलंबन से संरोपित किया जाता है। पांच दिनों के उष्मायन के पश्चात् संक्रमित झिल्ली और भ्रूणों का संलयन किया जाता है। निर्जीवाणुता के लिए पृथक-पृथक भ्रूण का परीक्षण किया जाता है। जीवाणविक संक्रमण से मुक्त भ्रूण का समुचित माध्यमों में 20 प्रतिशत घोल बनाया जाता है। घोल एम्पूलों के बायलों में एक मात्रा में वितरित करके हिमशुष्कित कर दिया जाता है।

एम्पूलों को निर्वात या सीलबन्द करने के पूर्व शुद्ध शुष्क निर्जीवाणुकृत नाइट्रोजन में सीलबन्द किया जाता है। अनुकल्पतः विषाणु समुचित कोशिका संवर्धनों पर उगाए जा सकते हैं। कोशिकाएं घोल द्रवों सहित संकलित की जाती हैं। एम्पूलों में एक मात्रा में वितरित की जाती है और हिमशुष्कित कर दी जाती है।

4. मानक :

(क) वर्णन: यह शुष्क उत्पाद है, गुलाबी कोम किस्म की सामग्री है जो जल में या उपयुक्त सुसंगत द्रव में शीघ्र घुलनशील है।

(ख) पहचान: यह उर्वरक अंडों के सी.ए.एम. को संक्रमित करता है। यह कैनाइन डिस्टेम्पर प्रतिसीरम के द्वारा निष्प्रभावी कर दिया जाता है। ग्रहणशील फेरेटों या श्वानों में अन्तःक्षेपण के पश्चात् कोई डिस्टेम्पर नहीं करता है बल्कि उन्हें रोग के विरुद्ध प्रतिरक्षित करता है।

(ग) आर्द्रता की मात्रा. तैयार उत्पाद में आर्द्रता की मात्रा 1.0 प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) निर्जीवाणुता परीक्षण: निर्जीवाणुता परीक्षण का अनुपालन उसी रीति से किया जाएगा जैसा कि "विषाणु वैक्सीन" विषयक विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में वर्णित है।

(ङ) निरापदता परीक्षण.

(i) मूषक निरापदता परीक्षण : पुनः बनाई गई वैक्सीन का लेबल पर की गई सिफारिश के अनुसार परीक्षण किया जाएगा। चार सप्ताह की आयु वाले आठ चूहों को अन्तःमस्तिष्कीय रीति से 0.03 मि. लि. से संरोपित किया जाएगा और आठ चूहों को अन्तःपर्युदर्यारीति से 0.5 मि.लि. से संरोपित किया जाएगा। दोनों समूहों को 7 दिन के लिए संप्रेक्षणाधीन रखा जाएगा। यदि संप्रेक्षण अवधि के दौरान समूहों में से 2 या अधिक चूहों में प्रतिकूल प्रतिक्रिया जो उत्पादों से हुई मानी जा सके, दिखाई पड़े तो यह बैच असंतोषप्रद है।

(ii) कुत्ता निरापदता 8 से 14 सप्ताह की आयु वाले दो स्वस्थ कुत्तों को, जिन्हें डिस्टेम्पर विषाणु निष्प्रभावन प्रतिरक्षी से पहले ही मुक्त प्रदर्शित किया जा चुका है, विहित मार्ग से लेबल पर कथित दो मात्रा से अन्तःक्षिप्त किया जाएगा और 21 दिन तक संप्रेक्षणाधीन रखा जाएगा। कोई महत्वपूर्ण स्थानीय या साधारण प्रतिक्रिया नहीं होगी।

(च) शक्ति परीक्षण: अनुमापन: तैयार उत्पादों के अन्तिम नमूनों को विषाणु अनुमापन द्वारा परीक्षित किया जाएगा, और अवसान अवधि के भीतर, किसी समय परीक्षण किए जाने पर इसमें प्रति मात्रा 103.0 आई.डी. 50 से कम नहीं होनी चाहिए।

(ii) यह कुत्तों पर किया जाएगा। डिस्टेम्पर निष्प्रभावन प्रतिपिण्डों से मुक्त 8-14 सप्ताह की आयु के दो स्वस्थ ग्रहणशील कुत्तों में से प्रत्येक को एक वैक्सीन की मात्रा से पृथक्-पृथक् रूप से अन्तःक्षिप्त किया जाएगा। वैक्सीन दिये जाने के 14 दिनों के पश्चात् प्रत्येक कुत्ते से सीरम नमूने लिए जाएंगे और इनमें 1 : 100 के तनुकरण में विनिर्दिष्ट निष्प्रभावन प्रतिपिंड होंगे।

5. लेबल लगाना "विषाणु वैक्सीन" के साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में विहित लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा।

6. भंडारकरण और अवसान की तारीख : हिमशुष्कित उत्पाद के लिए जब उसका 20° से० पर भण्डारकरण किया जाए अवसान की तारीख एक वर्ष होगी।

पक्षी संक्रामक श्वसनीशोथ वैक्सीन (जीवित)

1. पर्याय : पक्षी संक्रामक श्वसनीशोथ वैक्सीन (जीवित) हिम-शुष्कित।

2. परिभाषा : यह निम्न ताप वाले पक्षी संक्रामक श्वसनीशोथ विषाणु का हिमशुष्कित उत्पाद है जिसे कोशिका संवर्धनों में कल्पित भ्रूणीकृत मुर्गी के अंडे में उत्पन्न किया जाता है।

3. विनिर्माण : केवल ऐसे स्टाक बीज (सीड) विषाणु का प्रयोग किया जाएगा। जो शुद्ध निरापद और प्रतिरक्षाजनी हों। स्टाक सीड (बीज) के प्रत्येक लाट का परीक्षण रोगजनक के लिए निम्नलिखित प्रकार से कुक्कुट भ्रूण संरोपण परीक्षण द्वारा किया जाएगा--

(बीज) (सीड) विषाणु के एक लाट को निर्जीवाणु ऊष्मानिष्क्रिय विनिर्दिष्ट प्रतिसीरम का 9 मात्राओं के साथ निष्प्रभावी करने के लिए मिला दिया जाएगा और विषाणु वैक्सीन सीरम मिश्रण को 9-11 दिन की आयु के कम से कम 20 पूर्णत: ग्रहणशील कुक्कुट भ्रूणों में से प्रत्येक में सी.ए.एम. पर 0.1 मि.लि. और अपरापोषिका भेद में 0.1 मि.ली. संरोपित किया जाएगा। सात दिनों तक अंडों को प्रतिदिन कैंडिल किया जाता है। प्रथम 24 घण्टों के दौरान होने वाली मृत्यु पर ध्यान नहीं दिया जाएगा। किन्तु विधिमान्य परीक्षण के लिए संरोपणोत्तर 24 घण्टे की अवधि में कम से कम 18 जीवनक्षम भ्रूण जीवित रहेंगे। 24 घण्टों के पश्चात् मरने वाले सभी भ्रूणों और भ्रूणों से सी.ए.एम. की परीक्षा की जाएगी। यदि आवश्यक हो तो मृत्यु का कारण अवधारित करने के लिए भ्रूण उप-संवर्धन किया जाएगा। यह परीक्षण संरोपण के बाद 7वें दिन पूरा कर लिया जाएगा और जीवित भ्रूणों की जिनमें सी.ए.एम. भी सम्मिलित है, परीक्षा की जाएगी। यदि स्टाक (बीज) (सीड) विषाणु के फलस्वरूप मानी जा सकने वाली मृत्यु और या उप-सामान्यता हो तो लाट असंतोषजनक होगा।

स्टाक बीज (सीड) विषाणु के प्रत्येक लाट की प्रतिरक्षाजनता के लिए निम्नलिखित रूप में परीक्षा की जाएगी :

श्वसनी शोथ के प्रति ग्रहणशील एक ही आयु और स्रोत के कुक्कुटों का प्रयोग किया जाएगा। लेबल पर सिफारिश की गई प्रत्येक प्रयोग विधि के लिए और प्रत्येक सीरम प्ररूप के लिए जिनके विरुद्ध सुरक्षा का दावा किया जाए 20 कुक्कुटों का प्रयोग वैक्सीन किए गए रूप में किया जाएगा। प्रत्येक ऐसे सीरमप्ररूप के लिए, जिससे संरक्षा का दावा किया जाए दस अतिरिक्त कुक्कुटों को वैक्सीन न किए गए नियंत्रण के रूप में रखा जाएगा। वैक्सीन के पश्चात् 21 से 28 दिनों के दौरान सभी वैक्सीन किए गए और नियंत्रणों को उग्र श्वसनीशोथ विषाणु के अक्षु-बिन्दुओं द्वारा चैलेंज किया जाएगा। प्रत्येक ऐसे सीरमप्ररूप के लिए जिसके विरुद्ध सुरक्षा का दावा किया जाए वैक्सीन किए गए और नियंत्रणों का पृथक सैट प्रयोग किया जाएगा। चैलेंज विषाणु का अनुमापन कम से कम 10.45 ई.आई.डी./50 प्रति मि.लि. होगा। प्रत्येक वैक्सीन किए गए और नियंत्रणों से चैलेंज करने के बाद पांच दिनों में एक बार श्वास नली से स्वैब लिया जाएगा। प्रत्येक स्वैब को एक ऐसी परखनली में रखा जाएगा जिसमें तीन मि.लि. ट्रिप्टोस फास्फेट शोरबा और प्रतिजैविकी है। परख-नलियों और स्वैबों को पूरी तरह से घुमाया जाएगा और अंडे के संरोपण के लंबित रहने तक 40° से पर भण्डारित कर दिया जाएगा। प्रत्येक कुक्कुट स्वैबों के लिए कम से कम 9 से 11 दिन की आयु वाले पांच कुक्कुटों भ्रूणों को अपरापोषिका गुहा में प्रत्येक परखनली से द्रव (क्वाथ) की 0.2 मि.लि. में संरोपित किया जाएगा। संरोपणोत्तर सात में तीसरे दिन जीवित सभी भ्रूणों का प्रयोग मूल्यांकन करने में किया जाएगा। श्वासनली स्वैब विषाणु से निरोग के लिए सकारात्मक हो जाएगा जब भ्रूणों में से कोई विशिष्ट संक्रामक श्वसनीशोथ विषाणु के चिह्न जैसे वृद्धिरोध, कुंचन, गुर्दे के यूरेट, संक्रोजन या मृत्यु संरोपणोत्तर अवधि के 1-7 दिन के दौरान हो जाए।

विषाणु से निरोग होने के लिए 90 प्रतिशत नियंत्रणों को सकारात्मक साबित होना चाहिए। यदि 90 प्रतिशत से कम नियंत्रण विषाणु से निरोग के लिए नकारात्मक हों तो स्टॉक सीड (बीज) असंतोषप्रद है। स्टॉक बीज (सीड) विषाणु की परीक्षा प्रतिरक्षाजनता के लिए 5 वर्ष में एक बार की जानी चाहिए। यदि इसे श्वसनीशोथ विषाणु भण्डारण की मानक शर्तों के अधीन रखा गया है।

4. मानक :

(क) विवरण : तनुकारी में सहज ही घुल जाने वाला यह भूरा सफेद उत्पाद है।

(ख) पहचान : (1) फील्ड प्रयोग के लिए अनुदेशों के अनुसार ऐंपूल की अन्तर्वस्तुएं निलम्बित कर दी जाती हैं। 9-11 दिन की आयु वाले कुक्कुट भ्रूणों की अपरापोषिका गुहा में ऐसे निलम्बन का 0.2 मि.लि. संरोपित किया जाएगा और इन्हें सात दिनों तक उष्मायित किया जाएगा। उष्मायन अवधि के अन्त में इन भ्रूणों में संक्रामक श्वसनीशोथ की विशिष्ट विक्षतियों का संप्रेक्षण किया जाएगा। अपरापोषिका द्रव कुक्कुट और सी.सी. को आश्लिष्ट नहीं करेगा।

(ii) पक्षी संक्रामक श्वसनीशोथ विषाणु के विरुद्ध विनिर्दिष्ट प्रति सीरम वैक्सीन विषाणु को निष्प्रभावित कर देंगे।

(ग) आर्द्रता की मात्रा--तैयार उत्पाद में आर्द्रता की मात्रा 1.0 प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) निर्जीवाणुता परीक्षण : "विषाणु वैक्सीन" के साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) के अधीन वर्णित रूप में निर्जीवाणुता के संबंध में परीक्षण का अनुपालन किया जाएगा।

(ङ.) निरापदता परीक्षण : एक ही स्रोत, बैच से लिए गए 5-10 दिन की आयु वाले दस स्वस्थ ग्रहणशील कुक्कुट-शावकों को विहित मार्ग से वैक्सीन की दस फील्ड मात्राओं से वैक्सीन किया जाएगा और साथ ही उसी बैच से पांच कुक्कुट-शावकों को वैक्सीन न किए गए नियंत्रणों के रूप में रखा जाएगा तथा वैक्सीन करने के पश्चात् 21 दिनों के लिए सम्प्रेक्षणाधीन रखा जाएगा। प्रयोग किए गए एक से अधिक कुक्कुट शावक में न तो तीव्र श्वसनीय लक्षण प्रकट होंगे और न ही मृत्यु घटित होगी। वैक्सीन न किए गए नियंत्रणों में से कोई कुक्कुट-शावक किसी रोग लक्षण को प्रकट नहीं करेगा।

(च) शक्ति परीक्षण : हिमशुष्कित उत्पाद में न्यूनतम विषाणु मात्रा प्रतिपक्षी 3.5 10-ईआईडी.-50 से कम नहीं होगी। वैक्सीन में विषाणु की मात्रा नीचे लिखे रूप में अनुमापित की जाएगी।

हिमशुष्कित वस्तु का क्रमिक दसगुना तनुकरण ट्रिप्टोस फॉस्फेट शोरबा में तैयार किया जाएगा। (9-10 दिन की आयु वाले) तीन से पांच भ्रूणीकृत अंडों को प्रत्येक तनुकरण के 0.1 मि. लि. से अपरापोषिका गुहा में संरोपित किया जाएगा और सात दिनों तक नित्य सम्प्रेक्षणाधीन रखा जाएगा। प्रथम 24 घन्टे के दौरान घटित मृत्यु वाले मामलों को छोड़ दिया जाएगा। शेष जीवित भ्रूणों की परीक्षा संक्रमण के साक्ष्य के रूप में की जाएगी और ई.आई.डी. 50 का परिकलन रीड और मुएंच पद्धति/स्पीयामेन और कार्बर पद्धति से किया जाएगा।

5. लेबल लगाना : "विषाणु वैक्सीन" के साधारण विनिबन्ध (मोनोग्राफ) में विहित लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा।

6. भण्डारण और अवसान की तारीख : छह मास के लिए 4° सें.] पर भण्डारण किया जाएगा।

[सं. एक्स-11013/3/82-डी.एम.एस. और पी.एफ.ए.

इन्द्रजित चौधरी, अवर सचिव

औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945, 1-5-79 तक यथा संशोधित रूप में स्वास्थ्य और परिवार कल्याण (स्वास्थ्य विभाग) उपखण्ड में जिसमें औषधि और प्रसाधन सामग्री, अधिनियम और नियम पी.डी.बी.एस.) भी सम्मिलित है, अन्तर्विष्ट है। तत्पश्चात् उक्त नियमों में भारत के राजपत्र भाग-2, खण्ड (3)(1) में प्रकाशित निम्नलिखित द्वारा संशोधित किए गए हैं:—

1. सा.का.नि. 1241 तारीख 6-10-1979
2. सा.का.नि. 1242 तारीख 6-10-1979
3. सा.का.नि. 1243 तारीख 6-10-79
4. सा.का.नि. 1281 तारीख 12-10-79
5. सा.का.नि. 430 तारीख 19-4-80
6. सा.का.नि. 779 तारीख 26-7-80
7. सा.का.नि. 540 (अ) तारीख 22-9-80
8. सा.का.नि. 680 (अ) तारीख 5-12-80
9. सा.का.नि. 681 (अ) तारीख 5-12-80
10. सा.का.नि. 682 (अ) तारीख 5-12-80
11. सा.का.नि. 27 (अ) तारीख 17-1-81
12. सा.का.नि. 478 (अ) तारीख 6-8-81
13. सा.का.नि. 62 (अ) तारीख 15-2-82
14. सा.का.नि. 162 (अ) तारीख 22-6-82
15. सा.का.नि. 510 (अ) तारीख 26-7-82
16. सा.का.नि. 13 (अ) तारीख 26-7-82
17. सा.का.नि. 318 (अ) तारीख 1-5-84
18. सा.का.नि. 331 (अ) तारीख 8-5-84
19. सा.का.नि. 460 (अ) तारीख 20-6-84
20. सा.का.नि. 487 (अ) तारीख 2-7-84
21. सा.का.नि. 89 (अ) तारीख 16-2-85
22. सा.का.नि. 788 (अ) तारीख 10-10-83
23. सा.का.नि. 17 (अ) तारीख 7-1-84
24. सा.का.नि. 1049 (अ) तारीख 29-5-86
25. सा.का.नि. 1060 (अ) तारीख 5-9-86
26. सा.का.नि. 1115 (अ) तारीख 30-9-86
27. सा.का.नि. 71 (अ) तारीख 30-1-87
28. सा.का.नि. 570 (अ) तारीख 12-6-87
29. सा.का.नि. 626 (अ) तारीख 2-7-87
30. सा.का.नि. 792 (अ) तारीख 17-9-87
31. सा.का.नि. 371 (अ) तारीख 14-3-88
32. सा.का.नि. 75 (अ) तारीख 2-6-88
33. सा.का.नि. 675 (अ) तारीख 2-6-88
34. सा.का.नि. 676 (अ) तारीख 2-6-88
35. सा.का.नि. 677 (अ) तारीख 2-6-88
36. सा.का.नि. 681 (अ) तारीख 6-6-88
37. सा.का.नि. 735 (अ) तारीख 24-6-88
38. सा.का.नि. 813 (अ) तारीख 27-7-88
39. सा.का.नि. 944 (अ) तारीख 21-9-88
40. सा.का.नि. 43 (अ) तारीख 20-1-89 (शुद्धिपत्र)
41. सा.का.नि. 44 (अ) तारीख 20-1-89 (शुद्धिपत्र)
42. सा.का.नि. 100 (अ) तारीख 11-2-89
43. सा.का.नि. 443 (अ) तारीख 12-4-89
44. सा.का.नि. 583 (अ) तारीख 2-6-89 (शुद्धिपत्र)
45. सा.का.नि. 691 (अ) तारीख 11-7-89
46. सा.का.नि. 784 (अ) तारीख 28-8-89
47. सा.का.नि. 16 (अ) तारीख 10-1-90
48. सा.का.नि. 731 (अ) तारीख 23-8-90
49. सा.का.नि. 865 (अ) तारीख 25-10-90
50. सा.का.नि. 11 (अ) तारीख 7-1-91
51. सा.का.नि. 223 (अ) तारीख 19-4-91
52. सा.का.नि. 246 (अ) तारीख 1-5-91
53. सा.का.नि. 301 (अ) तारीख 7-6-91
54. सा.का.नि. 302 (अ) तारीख 7-6-91
55. सा.का.नि. 491 (अ) तारीख 25-7-91
56. सा.का.नि. 495 (अ) तारीख 25-7-91
57. सा.का.नि. 532 (अ) तारीख 14-8-91
58. सा.का.नि. 626 (अ) तारीख 14-10-91
59. सा.का.नि. 668 (अ) तारीख 7-11-91
60. सा.का.नि. 730 (अ) तारीख 10-12-91
61. सा.का.नि. 59 (अ) तारीख 22-1-92
62. सा.का.नि. 305 (अ) तारीख 4-3-92 (शुद्धिपत्र)
63. सा.का.नि. 445 (अ) तारीख 30-4-92
64. सा.का.नि. 597 (अ) तारीख 17-6-92

## MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE

### (Department of Health)

### NOTIFICATION

New Delhi, the 30th October, 1992

G.S.R. 836(E).—The following draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, which the Central Government proposes to make in exercise of the powers conferred by sections 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), after consultation with the Drugs Technical Advisory Board, is hereby published as required by the said sections, for the information of all persons likely to be affected thereby and notice is hereby given that the said draft will be taken into consideration on or after the expiry of period of thirty days from the date on which the copies of the Official Gazette in which this notification is published are made available to the public.

Any objections or suggestions which may be received from any person with respect to the said draft before the expiry of the aforesaid period of thirty days will be considered by the Central Government. Objentions or suggestions, if any, may be sent to the Secretary to the Government of India, Ministry of Health and Family Welfare New Delhi.

### DRAFT RULES

1. These rules may be called the Drugs and Cosmetics (Amendment) Rules, 1992.

2. In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945 in Schedule F (1) part-I.

(1) Under the heading "(A) provision Applicable to the production of becterial vaccines,—

(a) In paragraph 3, after entry 6, the following enteries shall be inserted, namely :—

"7. Multi Component Clostridial Vaccine.
8. Homorrhagic Septicaemia Vaccine Alum Treated,

(b) under the monograph. Anthrax Spore vaccine (Living)

(i) in paragraph 4, for item (g), the following item shall be substituted, namely :—

"(g) Viable Count—the Vaccine when plated on suitable media should show 10 million viable per cattle dose and 5 million spores per sheep dose."

(ii) for paragraph 6, the following paragraph shall be substituted namely :—

"(6) Expiry date:—The date of expiry of the potency of the vaccine shall be not more than two years from the date of manufacture if stored in 4°C and six months, if stored at room temperature";

(c) The following monographs and entries shall be inserted at the end, namely :—

"Multicomponent Clostridial Vacnine

1. Synonyms—Combined anaculture of Clostridium perfringens type C and D, CI, septicum and CI. Oedematiens.

2. Definition—It consists of four highly antigenic components containing the toxoids of CI, perfringens type D, CI. Perfringens type C, CI. Oedematiens and CI. Septicum which are prepared in double strength and then combined in such a proportion that would invoke adequate anti-toxin response in the vaccinated sheep against each antigen incorporated in the vaccine.

3. Preparation :—The above strains are grown separately in suitable liquid media under conditions which ensure maximum toxin production. The cultures are checked for purity and toxicity in mice. Solution of formaldehyde, I. P, of analytical grade is added to a 0.5 per cent final concentration and formalised cultures are kept at 37°C till the product is sterilised and atoxic. The formalised anacultures are pooled, precipitated by the addition of Aluminium chloride, 20 per cent solution in distilled water to have a final concentration of the Chemical to 10 per cent and PH adjusted to 6.0. The sedimented toxoid is reconstituted to its half the original volume in normal saline.

4. Standards :—

(a) Describition—It is a whitish liquid when shaken thoroughly to contain killed bacteria and toxoid in suspension.

(b) Identification:—When injected into susceptible animals it stimulates the production of epsilon and beta antitoxins against CI. perfringens type D and C and also antitoxins against CI. septicum and toxin of CI. Oedematiens.

(c) Sterility test—Complies with the test of sterility described in general monograph on "Bacterial Vaccine".

(d) Safety test—Four sheep each are inoculated with 10 ml. S C of the product and these are observed for 7 days during which period the animals shall not show any local or systemic reaction.

(e) Potency test—Eight sheep each are inoculated with 2 doses of vaccine S|C at an interval of 21 days and bled on 10th day after 2nd inoculation for collection of serum for assessing the antitoxin titre against each antigen incorporated in the vaccine. The post-inoculation serum should contain not less than 2 i.u. of epsilon and beta antitoxins of CI. perfringens and 2.5 i.u. of CI. septicum antitoxin and 4 i.u. of CI. oedematiens antitoxin.

5. Labelling and storage—Shall comply with the requirements regarding labelling and storage as laid down in the general monograph on "Bacterial Vaccine."

6. Expiry date—The expiry date of potenny of vaccine shall not be more than 6 months from the date of manufacture.

Hemorrhagic Septicaemia Vaccine—Alum Treated.

1. Synonyms—Pasteurella multocida (Yersinia Multocida) vaccine—Alum treated.

2. Definition—The vaccine is a formalised culture of a virulent strain of Pasteurella multocida in nutrient both treated with potash alum.

3. Preparation—A highly potent strain of Pasteurella multiocida type I in phase I is grown on nutrient broth at 37°C. The pure growth is killed by the addition of a solution of formalin I.P. in suitable concentration (0.5 percent). This is treated with potassium alum I.P. to give a final concentration of 1 per cent.

4. Standard :—

(a) Description—It is a white suspension containing dead bacteria and alum.

(b) Identification—It protects susceptible animals against infection with P. Multocida.

(c) Sterility test—Complies with the test for sterility described under the general monograph on "Bacterial Vaccines."

(d) Safety test.—Four healthy rabbits each weighing 1 to 1.5 kg. are inoculated subcutaneously each with 5 ml. of the product. There shall be no untoword reaction during the period of observation for 7 days except slight local swelling. Alternatively two rabbits and six mice may be employed. The dose for mice will be 0.5 ml.

5. Labelling and Storage—Shall comply with the requirements of labelling and storage as laid down in the general monograph on "Bacterial Vaccine"

6. Expiry date—The date of expiry of potency of the vaccine shall be not more than six months from the date of manufacture.

(2) Under the heading (B) Provisions Applicable to the Production of Viral Vaccines,—

(a) in paragraph 3, after entry (xi), the following entry shall be inserted, namely :—

(xii) Foot and Mouth Disease Vaccine (Inactivated);

(xiii) Canine Hepatitis Vaccine (Living)";"

(b) for paragraph 4, the following paragraph shall be substituted, namely :—

"4. Records :—The seed virus in the preparation of vaccine shall, before being used for preparing a batch, be thoroughly tested for purity, safety, sterility and antigenicity by the generally accepted tests applicable to a particular virus, it shall not be more than five passages away from the stock seed, virus, unless otherwise prescribed for a particular virus. The stock seed virus shall be maintained by seed-lot system at specified passage level and tested for bacterial, mycoplasmal and extraneous virus contamination. The permanent record which the licence is required to keep shall include a record of the origin, properties and characteristics of the seed virus from which the vaccines are made";

(c) in paragraph 7, after sub-paragraph (ii), the following sub paragraph shall be inserted namely :—

"(iii) The poultry birds from which eggs and cell culture for production of vaccines are obtained should be housed in a manner so as to keep them free from extraneous infection and shall be screened at frequent intervals for common bacterial, mycoplasmal and viral infection. The record of the tests and their results shall be maintained by the manufacturers.

(d) Under the monograph "Fowl Pox Vaccine Chick Embryo Virus (Living)", in paragraph 3, for the words :—

"Twelve to thirteen days old embryos are injected membrance (stock seed virus)", the following words shall be substituted namely :—

"Twelve to thirteen days old embryos are injected with a suitable dilution of the suspension of the infected members (seed virus) of chick embryo adopted fowl pox virus,"

(e) Under the monograph "Fowl Pox Vaccine Pigeon Pox virus (Living)", in paragraph 4, in sub paragraph (c), after the second paragraphs, the following paragraph shall be inserted namely :

"Three of the test birds are injected intracheally with 0.2 ml. of 10 times of the field dose of the vaccine under test. This Group serves to indicate whether the product is free from the virus of infectious laryngotracheitis and similar diseases".

(f) Under the monograph Ranikhet Disease Vaccine (Living), in paragraph 4, in clause (c) the word "Coryza" shall be omitted and after the paragraph ending with word "controls" the following paragraph shall be inserted namely :—

"Three of the test birds are injected intranasally with 0.2 ml. of the vaccine to be tested. This group serves to indicate whether the product is free from virus of Coryza and similar diseases".

(g) Under the monograph "Ranikhet Disease Vaccine F Strain (Living)", in paragraph 4, in clause (c), for the figures "0.1" the figures "1.0" shall be substituted;

(h) the following monographs and entries shall be inserted at the end namely :—

"Foot and Mouth Disease Vaccine (Inactivated)"

1. Synonym.—Inactivated Tissue culture mono or polyvalent Foot and Mouth Disease Vaccine.

2. Definition.—Foot and Mouth Disease Vaccine is a liquid product or preparation containing one or more types of foot and mouth disease virus which have been inactivated in such a way that its immunogenic property is maintained. It may also contain an adjuvant. The vaccine is described as monovalent, bivalent, trivalent or polyvalent depending on the number of types of virus used.

3. Preparation.—The virus is propagated in suitable cell culture. The cell culture is infected with an appropriate inoculum of virus and incubated at a suitable temperature for multiplication of virus. The virus is harvested and cellular debris removed by filteration. Inactivation is carried out by a suitable agent such as formaldehyde solution or an aziridine compound. The adjuvant may be aluminium hydroxide and/or saponin. In case of inactivated gel vaccine the antigen is concentrated by sedimentation at + 4°C. For preparing a polyvalent vaccine, monovalent antigens are mixed in appropriate quantities to give the final mixture which is the formulated vaccine.

4. Standards :

(a) Description.—Aluminium hydroxide gel vaccine settles down to variable degree on storage leaving the supernatant clear.

(b) Identification.—It protects cattle against Foot and Mouth Disease due to homologous type/subtype of virus.

(c) Sterility test :—It shall comply with the tests for sterility as prescribed under the "general monograph of viral vaccines".

(d) Safety test :—The test is carried out on fully susceptible cattle not less than 12 months of age and which have not been sensitized either by vaccination or previous infection. Inoculate 3 susceptible cattles each with 2 ml. of finished reduct at multiple sites on tongue by intradermal route and observe for 4 days. The same animals are inoculated on 4th day with 3 cattle doses subcutaneously and are observed for a further period of 6 days. The animals should not develop any signs of FMD and remain normal.

(e) Potency test :—Each batch of the vaccine is to be tested in susceptible cattle of not less than 15 months of age. The potency test in cattle can be done either by :—

(i) PD 50 method : The vaccine shall be tested by the determination of PD 50 in susceptible cattle by challenging animals vaccinated with appropriate dilution of the vaccine made in adjuvanted or non-adjuvanted diluent as appropriate. A minimum of 5 animals should be used per dilution and 2 unvaccinated animals to be included as controls to the challange. All animals are needle challenged with 10,000 $ID_{50}$ of the homologous strain of virus by inoculation on the tongue on the 21st day of post-vaccination.

The control animals are to be similarly challenged. Animals are observed for 10 days for the development of lesions. Unprotected animals shown generalised lesions due to FDM. Control animals must show generalised lesions. From the number of animals protected in each group the $PD_{50}$ content of the vaccine is calculated. The vaccine passed the test if an observed $PD_{50}$ value of 3 or greater is obtained in the test.

(ii) Percentage protection method in which groups of ten healthy susceptible cattle groups of ten healthy susceptible cattle vaccinating dose and 14-21 days later the cattle are challenged by intradermal injection into three separate sites on the tongue with 10,000 ID 50 of the strain of virus used in the preparation of the vaccine. The vaccine can be passed if atleast seven out of the ten in the group are protected against the development of generalised infection whereas all the controls should react by developing primary and secondary lesions observeable in the mouth and the feet.

For other reasons and if cattle testing is not possible then the potency of the vaccine may be assessed in guineapigs either by Lucam 'C' index or $PD_{50}$ method by challenging those which have been previously vaccinated, provided that a correlation has been established between guineapig challenge test and cattle challenge results.

The estimation of serum neutralizing antibody titre in cattle may be considered as a supportive test to evaluate Potency of vaccine.

However, potency testing of vaccines in cattle, of batches whenever by other accepted methods of testing is in doubt or atleast one out of every five batches, be undertaken.

5. Labelling : It is labelled as described under the requirements of "Labelling" as laid down in the general monograph, with the additional requirements that the label on the container states the virus types used in the preparation.

6. Storage.—It should be protected from light and stored between 4°C to 8°C. Under these conditions it may be expected to retain its potency for not less than 12 months. Freezing of aluminium hydroxide vaccine must be avoided. The frozen product will not be fit for use.

Canine Hepatitis Vaccine (Living).

1. Synonyms.—Infectious Canine Hepatitis Vaccine (Living), Canine Hepatitis Cell culture vaccine.

2. Definition.—Canine Hepatitis Vaccine (Living) is a freeze dried preparation of tissue culture fluid containing the cell culture adopted canine hepatitis virus.

3. Preparation.—Canine hepatitis vaccine shall be prepared from virus bearing cell culture fluid.

Only sock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic shall be used in the preparation of the vaccine.

Immunogenicity test.—Each lot of stock seed virus shall be tested for immunogenicity as follow:—

Thirteen Canine hepatitis susceptible dogs, 8-14 week old shall be used for the test (10 vaccinates and 3 controls). Blood samples may be drawn from these animals and individuals serum samples tested for the presence of antibodies against canine hepatitis virus. Ten dogs shall be injected subcutaneously with predetermined quantity of the virus and remaining 3 dogs are kept as unvaccinated controls. The dogs calculation will be based on virus titration in suitable cell culture system. Not less than 14 days post vaccination, the vaccinated and controls shall each be challenged intravenously with virulent infectious canine hepatitis virus and observed daily for 14 days. Atleast 2 out of 3 controls should die and the survivors shall show the clinical signs of canine hepatitis. Nine out of ten vaccinated dogs shall survive and shall not show any signs of infectious canine hepatitis during the observation period.

The stock seed virus shall be tested once in 5 years and maintained under standard conditons as prescribed.

The stock seed virus may be inoculated on a suitable tissue culture system and may be incubated for five to seven days.

The tissue culture fluid is then harvested and titrated in-cell culture system for virus content. After

appropriate dilution and pooling, the material is stored at minus 20°C until freeze dried. Each vaccine dose shall contain not less than 10 $TCID_{50}$ dose.

4. Standards :—

(a) Description.—The dried product is a pinkish cream material readily dispersible in water. The reconstituted vaccine is a painkish liquid.

(b) Identification.—It causes characteristic cytopathic effect in dog, pig and ferret kindney monolayers. This can be neutralised by specific antiserum. When inoculated into dogs, the development of specific neutralizing antibodies can be demonstrated by suitable serological tests.

(c) Moisture content.—In the finished product moisture content shall not exceed 1.0 per cent.

(d) Sterility test.—Shall comply with the tests for sterility as described under the general monograph on "Viral Vaccine".

(e) Safety test.—Mouse safety test Vaccine prepared for use as recommended on the label shall be tested. Eight mice shall be inoculated intracerebrially with 0.03 ml. and 8 mice shall be inoculated intraperitoneally with 0.5ml. Both the groups shall be observed for seven days. If unfavourable reaction attributable to the product occurs in two or more mice in either group during their observation period, the batch is unsatisfactory.

Dog Safety test.—Each of the two susceptible pups aged 8-14 weeks shall be injected with vaccine equivalent of 10 vaccinating doses from the batch reconstituted with sterile diluent and administered in the manner recommended on the label and observed for 21 days. None of the pups shall show any unfavourable reaction during the period of observation.

(f) Potency test, Virus Titration.—Samples of finished product shall be tested for virus titre in suitable cell culture system. The batch shall have a virus titre of not less than $10^{3.5}$ $TCID_{50}$ dose.

Potency test in dog.—Two healthy susceptible dogs of 8-14 weeks of age shall be injected subcutaneously with one vaccine dose. 14 days after vaccination, specific neutralizing antibodies from both the dogs shall be demonstrable by serological tests.

5. Labelling.—Shall comply with the requirement for labelling as laid down in the general monograph on "Viral vaccines".

6. Storage.—The dry product shall be stored at temperature of minus 20 °C or below. The vaccine is expected to retain its potency for about 6 months in the freezing chamber of the refrigerator (temperature) approximately minus 8 °C.

## DUCK PLAGUE VACCINE

1. Definition.—Duck plague vaccine is a suspension of modified living virus prepared from infected chick embryos.

2. Preparation.—Fresh Fertile hens eggs obtained from Salmonella free of locks are incubated in an Incubator. Nine days old embryos are injected with 0.2 ml. of the suitable dilution (1 in 100) of the suspension of the virus on the CAM and incubated at 37 °C for 5 days post-inoculation. Dead embryos of the 3rd, 4th and 5th days post-inoculation are harvested. The embroys (Devoid of head and legs), clear fluid and the membranes are collected and homogenised in a Blender, ampouled in 0.5 ml. quantities and freeze dried.

3. Standards :—

(a) Description.—Light brown scales.

(b) Indentification—This product aqorrds protection to the ducks against duck plague.

(c) Safety test. —Four healthy, 8 to 12 weeks old ducks weighing not less than 600 gms are inoculated subcutaneously with 1 ml. of 10 dilution of the vaccine and observed for a period of 14 days. During the period of observation, the ducks shall not show any untoward reaction.

(d) Sterility test.—Shall comply with the test for sterility described in the general monograph on "Viral Vaccines".

(e) Potency test.—Six susceptible ducks 8 to 12 weeks old each weighing not less than 600 gms. are inoculated subcutaneously with 1 ml. of 10-3 dilution of the vaccine. The Minimum virus content in 1 ml. dose of the vaccine should be $10^{3.5}$ $EID_{50}$ 14 days later these ducks are challenged subcutaneously each with 1 ml. of $10^{-3}$ dilution of the virulent duck plague virus (1000 $DEID_{50}$) alongwith 2 unprotected young duck of about 8-12 weeks age. The unprotected ducks shall show symptoms of duck plague and die within 10 days. While the protected ducks shall remain normal during the observation period of 14 days.

4. Labelling.—Should comply with the requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

5. Storage.—Vaccine when stored at minus 15 °C to minus 20 °C may be expected to retain its potency for one year and about three months if stored in the freezing chamber of refrigerator i.e. minus 5 °C.

## AVIA ENCEPHALOMYELITIS VACCINE (LIVING)

1. Synonyms.—Avian Encephalomyelitis Vaccine Freeze dried.

2. Definition.—A virus bearing tissue and fluid suspension from embryonated hen's eggs.

3. Preparation :—The stock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic shall be used for preparing the vaccine.

(i) Each lot of stock seed virus shall be tested for pathogenicity by chicken embryo inoculation test.

(a) One dose of the seed lot shall be mixed with 9 volumes of sterile heat inactivated specific, antiserum to neutralise vaccine virus in the product.

(b) After neutralization, 0.2 ml of serum vaccine mixture shall be inoculated into each of atleast 20 fully subsceptible chicken embroys (0.1 ml. of the inoculum shall be inoculated on CAM of 9-11 days old embryos and 0.1 ml. in the allantoic sac.).

(c) Eggs shall be candled for 7 days Deaths occurring during first 24 hours shall be discarded but at least 18 viable embryos shall survive 24 hours post inoculation for a valid test. All embryos and CAMs from embryos which die after the first day shall be examined.

(d) If the death of abnormality attributable to the inoculum occur, the seed lot is unsatisfactory.

(ii) Immunogenicity test : Avian encephalomy elitis susceptible chicks, all of same age (8 weeks old) shall be used 20 chickens shall be inoculated with the field dose of the virus by prescribed route. Ten additional chickens of same age and flock shall be held as unvaccinated controls.

At least 21 days post vaccination, the controls and Vaccinates shall be challenged intracerebrally with Virulent avian encephalomuelitis virus, and observed each for 21 days. At least 80 per cent of controls shall show signs of avian encephulomyelitis or die. At least 19 of 20 vaccinates shall remain free from clinical avian encephalomyelitis during the observation period for the stock seed virus to be satisfactory.

4. Standards :

(a) Description : Greyish white flakes easily dispersible in the diluent

(b) Identification : At least 5-6 days old embryonated eggs (from hens with no history of infection with avian encephalomyelitis) shall be inoculated with 0.1 ml. of undiluted vaccine into the volk sac. and kept in incubator and then transferred to the brooder where they are allowed to hatch. The hatched chicks shall be raised for 7 days. More than 50 per cent of hatched chicks shall manifest the typical symptoms ( weak-leg, leg paralysis, tremor etc.) at the end of this period.

(c) Moisture content : Shall not exceed 1.0 per cent.

(d) Sterility test : Shall comply with the test for sterility described under general monograph on "Viral Vaccines".

(e) Safety test : At least 25 avian encephalomyclitis susceptible birds (6—10 weeks of age) shall be vaccinated with 10 field doses by the recommended route and observed each day for 21 days. If unafavourable reactions attributable to the vaccine occur during the observation period, the batch of vaccine is unsatisfactory.

(f) Potency Test :

(i) The vaccine shall be titrated for virus content. To be eligible for release, the batch shall have a virus titre of at least $10^{2.5}$ $EID_{50}$ per dose.

(ii) At least 10 susceptible ckickens shall be vaccinated with the field dose of the vaccine by prescribed route and 10 chickens from same batch and source shall be kept as unvaccinated controls.

At least 21 days post-vaccination, both the groups shall be challenged intraccrebrally with Virulent avian encephalomyelitis virus and observed for 21 days. At least 8 out of 10 controls shall develop recognisable signs or lesions of avian encephalomyelitis and at least 8 out of 10 vaccinates should remain normal.

5. Labelling :—Shall comply with the requirement of labelling as laid down in general monograph on "Viral Vaccines".

## MAREK'S DISEASE VACCINE (LIVING)

1. Synonyms :—Herpes virus of Turkey vaccine, HVT vaccine (Living).

2. Definition :—Marek's disease vaccine is a suspension of cell free fluid containing live virus.

3. Preparation :—The stock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic in avian species shall be used for preparing the seed virus for vaccine production.

(i) Safety Test : The stock seed virus shall be non-pathogenic for chickens as determined by the following procedure :

The groups of at least 25 chickens each at one day of age shall be used. These chickens shall be of the same source and batch, be susceptible to Marek's disease and be kept in isolated group

Group I : Each chicken shall be injected with 0.2 Ml. of 10 times as much viable virus as will be contained in one dose of vaccine by intramuscular route

Group II : Shall serve as controls. At least 20 chickens in each group shall survive for four days post injection. All chickens that die shall be necropsied and examined for lesions of marek's disease and cause of death. The test shall be judged according to the following :—

At least 120 days of age, the remaining chicken in both the groups shall be weighed, killed and necropsied. If at least 15 chicken in each of these two groups have not survived the 120 days period of if any of the chicken of group-I have gross lesions of Marek's disease at necropsy or if the average body weight of

the chickens in Group I is significantly (statistically) different from the average of Group II at the end of 120 days, the lot of stock seed virus is unsatisfactory

(ii) Purity test : Shall be conducted in chickens and no lesions other than those typical of Turkey Herpes virus shall be evidenced.

(iii) Immunogenicity test : Sixty susceptible day old chicks are used. Thirty of them inoculated with the seed virus in a dose vaccine ponding to the field dose of the final vaccine and 14—21 days later challenged by intra-abdominal route with virulent Marek's disease virus, alongwith the other 30 non-vaccinated control chicks. At the end of the observation period when the chicks are 20 weeks old, the surviving chickens are examined for the presence of antibody against Marek's disease by serological tests and post mortem inspection for lesions of Marek's disease.

Any bird dead is thoroughly examined and the cause of death ascertained by necropsy/histopathological examination. All the surviving birds are killed and necropsied. The protection index (PI) is determined by following procedure :

(1) Per cent MD -No. with MD lesions × 100 No. with MD lesions + No of-ve survivors (effective number).

(2) P.I.-Per cent MD in controls-per cent MD in vaccinated × 100 per cent MD in controls Master seed virus should have P.I. of at least 80 per cent.

Eighty per cent of the chicks in the control group must fall ill specifically If more than 80 per cent of the vaccinated chickens do not show symptoms or signs of Marek's disease, the seed virus is regarded as sufficiently effective and can be used for production of vaccine.

The seed virus is propagated in duck embryo fibroblast cell culture, chick embryo fibroblast or any other suitable cell culture (specific pathogen free SPF flock) and when the peak passage level is attained the cell monolayer is suspended in cold diluent of the following composition :

SPGA Stablizer 0.218 M Sucrose 0.0038 M monosodium phosphate 0.0072 M dipotassium phosphate L Monosodium glutanate 0.0049 M I per cent bovine albumin (Fraction V) 0.25 per cent EDTA (Sterilised by seriz filteration and stored at minus 10 °C). The virus is freed from cells by ultrasonication for 3 minutes (interrupted after every 30 seconds) at 100 MA and freeze dried at minus 60°C preferably in shelf freeze dried in convenient volumes. The doses per ampoule vial is calculated after titrating the freeze dried product in terms of plaque forming units (PFU) in the corresponding cell monolayers

4. Standards :—

(a) Description : The cell free freeze dried HVT vaccine looks uniformly greyish in colour and easily dispersible in the specified diluent.

(b) Identification : The vaccine on inoculation in suitable cell culture system shall cause cytopathic effect typical of Herpes virus of Turkey specific antiserum of Herpes virus of Turkey shall neutralize the cytopathic effect.

(c) Moisture content : Moisture content shall not exceed one per cent.

(d) Sterility test : Shall comply with the test prescribed in general monograph on "Viral Vaccines".

(e) Safety test : At least 25 one day old chickens shall be injected with ten times of the field dose of vaccine by intramuscular route. The chickens shall be observed each day for 21 days. Chickens dying during the period shall be examined. Cause of death determined and the results recorded as follows:—

(i) If at least 20 chickens do not survive the observation period, the test is inconclusive.

(ii) If lesions of any disease or cause of death are directly attributable to the vaccine, the vaccine is unsatisfactory.

(f) Potency test : The sample shall be titrated in the cell culture system. A satisfactory batch shall contain at least 1500 plaque forming units (PFU) per dose at release and maintain at least 1000 PFU till the end of expiry period.

5. Labelling : Shall comply with the requirements of labelling as laid down in general monograph on "Vinal Vaccines".

6. Storage and expiry date : The freze dried cell free HIV vaccine may be stored at 4°C for 6 months.

## GOAT POX VACCINE (LIVING CELL CULTURE)

1. Synonym : Goat Pox Vaccine (living), attenuated goat pox vaccine.

2. Definition : Goat PJox vaccine is freeze dried preparation, prepared by growing attenuated goat pox virus in kid kidney/testicular cell culture

3. Preparation :—Primary kidney/testicular cell Cultures of disease fre kid are used. The monolayers infected with the seed virus are incubated at 37°C. The cutures are harvested by three cycles of freezing and thawings 6 to 7 days post—infection when more than 80 percent cells show CPE. The suspension is centrifuged at 1000 rpm for 10 minutes to remove cellular debries being stored at minus 20°C .The suspension is freeze dried after addition of 5 percent Lactalbumin hydrolysate and 10 percent sucrose.

4. Standards :

(a) Description : Light yellow colour.

(b) Identification . The product affords protection to goat against goat pox.

(c) Moisture content : The moisture content shall not exceed 1.0 per cent.

(d) Safety tests :—

(i) Laboratory animals : Six mice, 3 guinea pigs and 3 rabbits are inocuated with 0.2 ml. intraperitoneally, 0.5ml. and 1.0 ml. sub-cutaneously, respectively with 10 field doses of the vaccine. The inoculated animals during the observation period of 10 days shall remain normal.

(ii) Goat .—Two susceptible goats of 6 to 8 months of age are inoculated in post-exillary region by sub-cutaneous route with one hundred filed dose of the vaccine. The inoculated animals shall not develop more than a local reaction of 2 to 3 cms. These animals shall be observed for 10 days.

(e) Sterility test:—Shall comply with the test for sterility described under the general monograph on "Vival Vaccines".

(f) Titration in cell culture : Four randomly selected samples are inoculated in kid kidney cell cultures using 5 tubes for each dilution. The titration shall be repeated thrice. One thousands $TCID_{50}$ is used as a field dose.

(g) Potency Test :—The three susceptible goats (8—10 months) are inoculated with 1/10th field dose and 3 susceptible goats 8—10 months) with one field dose, subcutaneously. Three incontact controls are also kept with the inoculated goats. These animals are observed for a period of 14 days and their body temperature recorded daily. The vaccinated animals shall not show any thermal local or generalised reaction. Twenty one days postinfection the vaccinated and controls are challenged with 10,000 $TCID_{50}$ of virulent goat pox virus by intradermal route. The temperature of these goats are recorded for a period of 14 days. The vaccinated goats shall not develop localised or generalised reaction while control goats shall develop high fever, localised reaction or even generalised reaction in some cases.

5. Labelling . Shall comply with requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage and expiry date : The vaccine is expected to retain its potency for 12 months if stored at minus 15°C to minus 20 degree C and or three months at 2 to 4°C.

## SHEEP POX VACCINE (INACTIVATED)

1. Synonym : Formal gel sheep pox vaccine

2. Definition : Sheep pox vaccine is a formaline inactivated gel treated tissue vaccine.

3. Preparation : Healthy susceptible sheep of 8—12 month of age are inclulated susculaneouly with 500 ml. of the 1 : 100 dilution of the Russian Virulent Sheep Pox Virus. Seventh to eight day post inoculation skin of the abdomen alongwith the oedema is colected. The infected tissues are homogenised in 10 per cent concentration in phosphate buffer (ph. 74.—7.6)) which after the extraction of the virus is mixed with sterile gel and buffer in following proportion :—

6 per cent aluminium hydroxide gel-50 per cent.

Phosphate Buffer (pH 7.6)—35 percent.

10 per cent suspension—15 per cent.

This is later formalised and kept at 20—25°C 10°C for varying periods.

4. Standards :—

(a) Description : It is a greyish white suspension. During storage the gel settles at the bottom, upper layer of the suspension is clear.

(b) Identification :—This product affords protection to sheep against sheep pox.

(c) Safety test :—This is caried out by inoculating 2 white mice with 0.2 ml., one guinea pig with 1.0 ml. and one rabbit with 3.0 ml. of vaccine. The animals should remain clinically healthy for 10 days.

(d) Sterility test :—This is done by seeding the vaccine on usual bacterial media. The plates and tubes are incubated for 10 days at 37°C. If the pathogenic bacteria are found, the vaccine is rejected while with non-pathogenic bacteria the vaccine is passed for field use.

(e) Potency test . This is done by inoculating 4 non-immune suspectible sheep preferably exotic breed of 1-2 years with 3 ml. of vaccine in the thigh, subcutaneously.

The vaccinated sheep are challenged 15 days after inoculation alongwith 3 control, each with 0.1 ml. of virulent virus containing 200 infective doses intradermally under the tail. The sheep are observed for 10 days and their skin reaction recorded. The vaccine is considered potent if all the vaccinated. sheep do not show thermal or local skin reaction. Vaccine is also potent if 3 vaccinated animals do not develop any reaction and one shows abortive skin reaction, while at least 2 of the 3 controls develop typical sheep pox reaction at the site of inoculation.

5. Labelling : Shall comply with the requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage : The vaccine shall be stored at 4 to 5 °C. It keeps well at above temperature upto 12 months.

## SHEEP POX VACCINE (LIVING CELL CULTURE)

1 Synonum : Sheep pox vaccine (Living) attenuated sheep pox vaccine.

2. Definition : Sheep pox vaccine is freeze dried preparattion prepared by growing attenuated sheep pox virus in limb kidney testicuar cell cultures.

3. Preparations : Primary cell cultures prepared from kidney testicles of disease free lambs are used. The mono layers infected with the seed virus are incubated at 37°C. The cultures are harvested by 3 cycles of freezing and thawing 6 to 7 days post infection when more than 80 per cent Cell show C.P.E. The Suspension is centrifuged at 1000 r.p.m. for 10 minutes to remove cellular debris before being stored at minus 20°C. The suspensions freeze dried after addition of 5 per cent Lactalbumin hydrolysate and 10 per cent sucrose.

4. Standards :

(a) Description : Light yellow colour.

(b) Identification : The product affords protection to sheep against sheep pox.

(c) Moisture contents : The moisture contents should not exceed 1.0 per cent.

(d) Safety tests :

(i) Six mice, 3 guinea pigs and 3 rabbits are inoculated with 0.2 ml. intraperitoneally 0.5 ml. and 1.0 ml., subcutaneously, respectively containing 10 field doses of the vaccine. The inoculated animals during the observation period of 10 days should remain normal.

(ii) On hundred field doses of the vaccine are inoculated sub-cutaneously into each of 2 susceptible sheep in postaxillary region. Inoculated animals shall not develop more than a local reaction of 2 to 3 cms.

(e) Sterility test : Shall comply with the test for sterility as described under the general monograph on 'Viral Vaccines'.

(f) Titration in cell culture : Four randomly selected samples reconstituted in a maintenance medium are inoculated in lamb kidney cell cultures using 5 tubes for each dilution. The titrations shall be repeated thrice. The $TCID^{50}$ to be calculated by Reed and Muench method. On thousand TCID50 is calculated as one field dose.

(g) Potency test : Three susceptible sheep 8—10 months old are inculated with 1|10th, field dose and 3 susceptible sheep with one field dose, subcutaneously. Three incontact controls are also kept with the inoculated sheep. These animals are observed for a period of 14 days and their temperature is recorded daily. The vaccinated animals should not show any thermal, local or generalized reactions. Twenty one days post-infection the vaccinated and controls are challenged with 10,000 ID 50 of virulent sheep pox virus by intradermal route. The temperature of these sheep are recorded for a period of 14 days. The vaccinated sheep should not develop localised or generalised reaction while control sheep should develop high fever, localised reaction or even generalised reaction in some cases.

5. Labelling Shall comply with requirements of labelling a slaid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage and expiry date : The vaccine is expected to retain its potency for 12 months if stored at minus 15°C to minus 20°C and three months at 2°C to 4°C.

## TISSUE CULTURE RINDERPEST VACCINE

1. Synonyms.—Cell culture Rinderpest Vaccine.

2. Definitions.—Tissue culture Rinderpest vaccine is a freeze dried preparation of live modified rinderpest virus adapted to and propagated in cell culture.

3. Preparations.—Primary or secondary monolayer cultures of the kidney cells (Bovine or any other suitable animals) taken from kidney from healthy animals free from any pathological changes shall be used. When secondary cultures are used they shall have retained their original morphology and Karyotype. Kabete 'O' stain of Rinderpest virus developed by East African Veterinary Research Organisation (Plowrights stain between the passage levels of 99th and 100th passages) shall be used. The virus harvested from cell monolayer culture prepared from the kidneys of a single calf or serially cultivated bovine kidney cells (Not more than 10 passages away from the Primary) inoculated with the same seed and harvested together, will be freeze dried with stabilisers in suitable quantities.

4. Standards.—It complies with the requirements of general standards of viral vaccines.

(a) Description.—Dry light yellow coloured flakes readily soluble in chilled saline or buffered saline.

(b) Identifications.—(i) Projects catile against a subsequent challenge with virulent or caprinised rinderpest virus.

(ii) It is titrable in tissue culture systems capable of supporting the multiplication of this virus. The test shall be made on at least three separate occasions using cell culture derived from different animals.

(iii) Specificity test shall be performed using an appropriate serum neutralisation test.

(c) Sterility tests.—Each batch shall be tested for bacterial and mycotic sterility as given in general monograph on "Viral Vaccines".

(d) Innocuity test.—Shall be made on each batch in at least two guinea pigs and six mice. These animals shall be observed for at least two weeks for any untowards reaction.

(c) Safety and efficacy test.—The test for safety and efficacy shall be performed using the poled reconstituted contents of not less than 4 ampoules taken at random. The vaccine shall be injected subcutaneously into each of at least two susceptible cattle free from specific antibodies using the quantity containing not less than 100 fields doses and two further cattle and using 1|10th of a field dose (calculated on the basis of 1000 TCID50 as one field dose). The animals shall be housed with at least two unvaccinated animals and observed for a period of three weeks. The vaccine passes the safety test if the cattle show no signs of unusual clinical reactions.

At the end of three weeks all the four animals will be challenged alongwith two incontact cattle with a challenge dose of not less than $10^4$ACID50 of virulent Rinderpest virus. The vaccine passes the potency|efficacy test if the incontact animals develop rinderpest and all the vaccinated animals remains normal.

5. Labelling.—Shall comply with general monograph on "Viral Vaccines". Each ampoule or at least 50 per cent ampoules in a lot shall contain at least following print :

(i) TCRP Vaccine.

(ii) Batch No. with year

(iii) General instructions for use.

6. Storage.—The vaccine when stored at minus 20 degree C and plus 4 degree C will maintain its titre for 2 years and 6 months respectively.

## CANINE DISTEMPER VACCINE

1. Synonyms.—Cannine Distemper Vaccine (Living)—Freeze dried.

2. Definition.—It is freeze dried preparation of either tissues from chick embryo containing egg adapted strain of cannine distemper virus or the cell culture in which modified virus has been cultivated.

3. Preparation.—Cannine distemper vaccine shall be prepared from virus bearing cell culture, fluid or infected choriollantoic membrane. Only stock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic shall be used for the preparation of vaccine. Stock seed virus propagated in chicken embryo shall be tested for pathogen by chicken embryo test. One volume of the virus shall be mixed with 9 volume of specific sterile heat inactivated serum to neutralise the virus. Mixture shall be inoculated into twenty 9 to 11 days old chicken embryo (with 0.1 ml. on CAM and 0.1 ml. in allantoic sac). Embryonated eggs shall be candled for 7 days daily. Deaths occurring in the first 24 hours shall be discarded. CAMS of Embryos which die after 24 hours shall be examined. When nenecessary embryo sub-culture shall be made to determine the cause of death. The test should be concluded on the 7th day post inoculation.

The surviving embryos and their CAMS are examined If deaths of abnormality due to the inoculum occur, the seed virus is unsatisfactory.

Immunogenicity test.—Thirteen susceptible dogs 8—14 weeks old, shall be used for the test (ten vaccinates and 3 controls). Blood samples are drawn from these animals and individual sample is tested for antibodies against—canine distemper. Ten dogs shall be injected with a predetermined quantity of the virus and remaining 3 dogs are used as unvaccinated controls. The dose shall be based on the virus titration. At least 21 days post infection the vaccinated and controls shall be challenged intramuscularly with the same dose of virulent caning distemper virus and the animals are observed each day for 21 days. At least 2 out of 3 controls should die and survivor should show the symptoms typical of canine distemper. At least 9 out of 10 vaccinated animals should survive and should not show any clinical signs of canine distemper during the observation period. The stock seed virus should be tested for immunogenicity at least once in 5 years, if maintained under suitable conditions of storage. Eight days old chicken embryos from a healthy flock are inoculated on their chorioallantoic membrane with bacteriologically sterile virus suspension of egg adapted strain. After incubation for a period of five days, infected membrane and embryos are harvested. The individual embryo is tested for bacterial sterility. Those free from bacterial contamination are made into a 20 per cent suspension in a suitable medium. The suspension is distributed in a single dose quantity into the ampoules of vials and freeze dried.

The ampoules are sealed under vaccum or with pure dry sterile nitrogen before sealing. Alternatively, the virus may be grown on the suitable cell culture. Cells along with the suspending fluid is harvested, distributed in single dose Quantity in ampoules and freeze dried.

4. Standards.—

(a) Description.—It is a dry product, pinkish cream material, readily dispersible in water or a suitable solvent.

(b) Identification.—It infects CAM of fertile eggs. This is neutralised by canine distemper antiserum. It does not cause distemper after injection into susceptible ferrets or dogs but immunizes them against the disease.

(c) Moisture content.—Moisture content in the finished product shall not exceed more than 1.0 per cent.

(d) Sterility test.—Shall comply with the test for sterility as described in the general monograph on "Viral vaccines".

(e) Safety tests.—(i) Mice safety test ; Reconstituted vaccine as recommended on the label shall be tested.

Eight mice, 4 weeks old shall be inoculated intracerebrally with 0.03 ml. and 8 mice shall be inoculated intraperitoneally with 0.5 ml. Both groups shall be observed for 7 days, if unfavourable reaction

attributable to the product in either 2 or more mice in either group is observed during observation period, the batch is unsatisfactory.

(ii) Dog Safety test.—Inject two healthy dogs, eight to fourteen weeks old that have previously been shown to be free from distemper virus—neutralising antibodies by the recommended route with twice the dose stated on the label and observe for 21 days. No significant local or general reaction develops.

(f) Potency test—Titration.—Final samples of finished product shall be tested for virus titre, and when tested at any time within the expiry period, it should contain not less than 10 ID50 per dose.

(ii) It shall be carried out in dogs. Two healthy susceptible dogs each of 8—14 weeks of age free from distemper neutralising antibodies, are injected subcutaneously each with one vaccinating dose. Serum samples shall be collected from each dogs 14 days after vaccination and these shall have specific neutralizing antibodies at a dilution of 1 : 100.

5. Labelling :—Shall comply with the requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage and expiry date : —For the freeze dried product the expiry date is one year when stored at minus 20°C.

## AVIAN INFECTIOUS BRONCHITIS VACCINE (LIVING)

1. Synonyms :—Avain Infectious Bronchitis Vaccine (Living) freeze dried

2. Definition :—It is a freeze dried product of low virulent Avian Infectious Bronchitis Virus grown in embryonated hen's eggs of cultivated in cell culture.

3. Preparation :—Only stock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic shall be used. Each lot of stock seed virus shall be tested for other pathogens by chicken embryo inoculation tests as follows :—

A lot of seed virus shall be mixed with 9 volumes of strile heat inactivated specific antiserum to neutralise and the vaccine virus serum mixture shall be inoculated into each of at least 20 fully susceptible chicken embryos of 9-11 days old (0.1 ml. on CAM and 0.1 ml. in the allantoic sac). Eggs are candled daily for 7 days. Deaths occurring during first 24 hours shall be disregarded but atleast 18 viable embryos shall survive 24 hours post inoculation for a valid test. All embryo and CAMS from embryos shall be examined which die after 24 hours. If necessary embryo subcultures shall be made to determine the cause of death. The test shall be concluded on the 7th day post inoculation and surviving embryos including the CAM shall be examined. If death and/or abnormality attributable to the stock seed virus occur, the seed lot is unsatisfactory.

Each lot of stock seed virus shall be tested for immunogenicity as below :—

Bronchitis susceptible chickens of the same age and source shall be used. For each method of administration recommended on the label and for each serotype against which protection is claimed, 20 chicks shall be used as vaccinates. Ten additional chickens for each serotypes against which protection is claimed shall be held as unvaccinated controls. 21 to 28 days post vaccination all vaccinates and controls shall be challenged by eye drops with virulent Bronchitis virus. A separate set of vaccinates and controls shall be used for each serotype against which protection is claimed. The challenge virus shall have at titre of at least 104.6 EID 50 per ml. Trachea swabs shall be taken once 5 days post challenge from each vaccinates and controls. Each swab shall be placed in test tube containing 3 ml. of trytose phatosphate broth and anitibiotics. The tubes and swabs shall be swirled thoroghly and stored at minus 40°C pending egg inoculation. For each chicken swabs at least 5 chicken embryos, 9-11 days old shall be inoculated in the allantoic cavity with 0.2 ml. of broth from each tube. All the embryos surviving 3rd day post inoculation shall be used in evalution. A tracheal swab shall be positive for virus recovery when any of the embryos show typical infectious bronchitis virus leison such as stunting, curling, kidney urates, clubbed down or death during 4-7 days post inoculation period.

90 per cent of the controls should prove positive for virus recovery. If less than 90 per cent of the controls are negative for virus recovery, the stock seed is unsatisfactory. The stock seed virus should be tested for immunogenicity once in 5 years provided it is maintained under standard conditions of the bronchitis virus storage.

4. Standards :—

(a) Description : It is greyish-white product easily dispersible in the diluent.

(b) Identification : (i) The contents of the ampoule are suspended as per the instructions for the field use. The 0.2 ml. of the suspension shall be inoculated in the allantoic cavity of 9-11 days old chicken embryos and are incubated for 7 days. The leisons typical of infectious bronchitis shall be observed in the embryos at the end of incubation period. The allantoic fluid shall not agglutinate the chicken RBC's.

(ii) Specitic antisera against avian infectious bronchitis virus should neutralise the vaccine virus.

(c) Moisture content :—Moisture content in the finished product should not exceed 1.0 per cent.

(d) Sterility test .—Complies with the test for sterility as described under the general monograph on "Viral Vaccines"

(e) Safety test —Ten healthy susceptible chickens 5-10 days old from the same source, batch shall be vaccinated with ten field doses of the vaccine and alongwith five chicks from same batch as unvaccinated

controls by the prescribed route and observed for 21 days post vaccination. Neither severe respiratory symptoms nor death shall occur to more than one experimental chicks. None of the unvaccinated control shall show any clinical symptoms.

(f) Potency test :— The minimum virus content of the freeze dried product shall be not less than 3.5 10 EID 50 per bird. The virus content of the vaccine shall be titrated as below :—

Serial ten fold dilution of the freeze tried material will be made in tryptose phosphate broth. Three to five embryonated eggs (9-11 days old) shall be inoculated with 0.1 ml. of each dilution into the allantoic cavity and observed daily for 7 days.

Deaths occurring during the first 24 hours shall be discarded. The surviving embryos are examined for the evidence of infection and EID 50 shall be calculated by the Reed muench Method|Spearman and Kaiber method.

5. Labelling :—Shall comply with the requirement for labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccine".

6. Storage and expiry date :—Can be stored at 4°C for six months.

[No. X. 11011|3|82-DMS & PFA]
INDRAJIT CHAUDHURI, Addl Secy.

Note :—The Drugs & Cosmetics Rules, 1945 as amended upto 1-5-1979 is contained in the publication of the Ministry of Health & Family Welfare (Department of Health) containing the Drugs & Cosmetic Act and the Rules (PDGHS-61). Subsequently the said rules have been amended by the following notifications published in Part II, Section 3, Sub-section (i) of the Gazette of India, namely :—

1. GSR 1241 dated 6-10 1979
2. GSR 1242 dated 6-10-1979
3. GSR 1243 dated 6-10-1979
4. GSR 1281 dated 12 10-1979
5. GSR 430 dated 19-04.1980
6. GSR 779 dated 26-7-1980
7. GSR 540(E) dated 22-9-1980
8. GSR 680(E) dated 5-12-1980
9. GSR 631(E) dated 5-12-1980
10. GSR 682(E) dated 5-12-1980
11. GSR 27(E) dated 17-1-1981
12. GSR 478(E) dated 6-8-1981
13. GSR 62(E) dated 5-2-1982
14. GSR 462(E) dated 22-6-1982
15. GSR 510(E) dated 26-7-1982
16. GSR 13(E) dated 7-1-1983
17. GSR 318(E) dated 1-5-1984
18. GSR 331(E) dated 8-5-1984
19. GSR 460(E) dated 20-6-1984
20. GSR 487(E) dated 2-7-1984
21. GSR 89(E) dated 16 2-1985
22. GSR 778(E) dated 10-10-1985
23. GSR 17(E) dated 7-1-1986
24. GSR 1049(E) dated 29-8 1986
25. GSR 1060(E) dated 5-9-1986
26. GSR 1110(E) dated 30-9-1986
27. GSR 71(E) dated 30-1-1987
28. GSR 570(E) dated 12-6-1987
29. GSR 626(E) dated 2-7-1987
30. GSR 792(E) dated 7-9-1987
31. GSR 371(E) dated 24-3-1988
32. GSR 75(E) dated 2-6-1988
33. GSR 675(E) dated 2-6-1988
34. GSR 676(E) dated 2-6-1988
35. GSR 677(E) dated 2-6-1988
36. GSR 680(E) dated 6-6-1988
37. GSR 735(E) dated 24-6-1988
38. GSR 813(E) dated 27-7-1988
39. GSR 944(E) dated 21-9-1988 Corrigendum
40. GSR 43(E) dated 20-1-1989 Corrigendum
41. GSR 44(E) dated 20-1-1989 Corrigendum
42. GSR 100 E) dated 14-2-1989 Corrigendum
43. GSR 443(E) dated 12-4-1989
44. GSR 588(E) dated 2-6-1989 Corrigendum
45. GSR 691(E) dated 11-7-1989
46. GSR 784(E) dated 28-8-1989
47. GSR 16(E) dated 10-1-1990
48. GSR 731(E) dated 23-8-1990
49. GSR 865(E) dated 25-10-1990
50. GSR 11(E) dated 7-1-1991
51. GSR 223(E) dated 19-4-1991
52. GSR 246(E) dated 1-5-1991
53. GSR 301(E) dated 7-6-1991
54. GSR 302(E) dated 7-6-1991
55. GSR 491(E) dated 25-7-1991
56. GSR 495(E) dated 25-7-1991
57. GSR 532(E) dated 14-8-1991
58. GSR 626(E) dated 15-10-1991
59. GSR 668(E) dated 7-11-1991
60. GSR 730(E) dated 10-12-1991
61. GSR 59(E) dated 22-1 1992
62. GSR 305(E) dated 4-3-1992 Corrigendum
63. GSR 445(E) dated 30-4-1992
64. GSR 597(E) dated 17-6-1992

Printed by the Manager, Govt of India Press, Ring Road, New Delhi-110064
and Published by the Controller of Publications, Delhi-110054 1993